

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-512280

(43) 公表日 平成8年(1996)12月24日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

C 0 7 D 487/04

1 3 2

9271-4C

C 0 7 D 487/04

1 3 2

B 0 1 J 31/28

9538-4D

B 0 1 J 31/28

X

C 0 7 F 5/02

7457-4H

C 0 7 F 5/02

C

7/18

9450-4H

7/18

Z

9450-4H

T

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平6-512170

(86) (22) 出願日

平成5年(1993)11月3日

(85) 翻訳文提出日

平成7年(1995)5月12日

(86) 国際出願番号

P C T / U S 9 3 / 1 0 5 3 9

(87) 国際公開番号

W O 9 4 / 1 1 3 7 2

(87) 国際公開日

平成6年(1994)5月26日

(31) 優先権主張番号

9 7 8 , 5 9 8

(32) 優先日

1992年11月19日

(33) 優先権主張国

米国 (U S)

(71) 出願人 メルク エンド カンパニー インコーポ  
レーテッド

アメリカ合衆国、ニュージャージー

07065, ローウェイ, イースト リンカー  
ン アヴェニュー 126

(72) 発明者 デキヤンプ, アン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・

07076, スコッチ・プレーンズ、クレス  
ト・レーン・2637

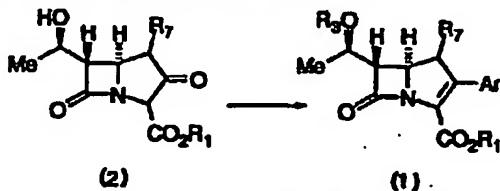
(74) 代理人 弁理士 川口 義雄 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポロン酸カップリング反応による2-アリアルカルバペネムの製造

(57) 【要約】

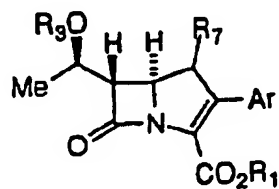
本発明は、式(2)の化合物から式(1)：



の2-アリアルカルバペネムを製造する方法に関する。

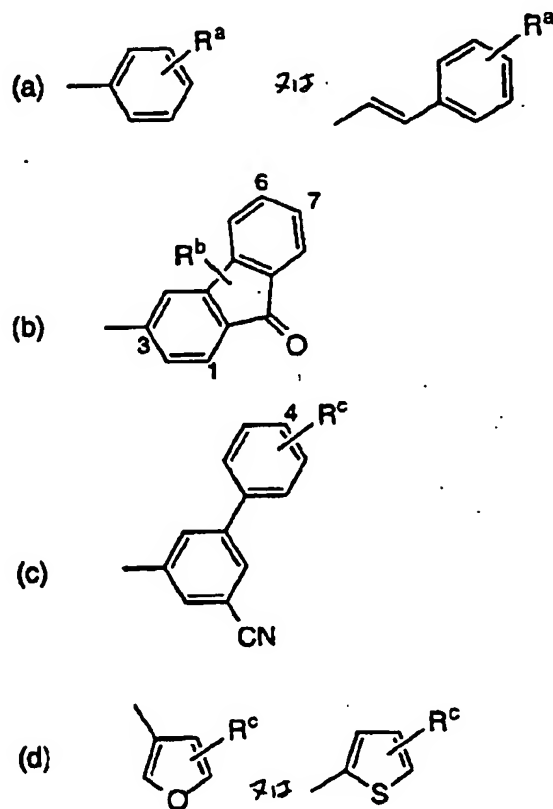
## 【特許請求の範囲】

## 1. 式1:



〔式中、

Arは



{ここでRaは

(a) CN、

(b) CF<sub>3</sub>、(c) C<sub>1-3</sub>アルコキシ、(d) -NO<sub>2</sub>、(e) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル (ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキ

ルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの  
中から選択されるシリル保護基で保護される)、

(f) 置換テトラゾリル

であり;

R<sup>b</sup>は、

(a) C<sub>1-3</sub>アルキル、

(b) C<sub>1-3</sub>アルコキシ、

(c) 置換C<sub>1-3</sub>アルキル(置換基はヒドロキシである)、又は

(d) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル(ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキ  
ルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの  
中から選択さ

れるシリル保護基で保護される)

であり;

R<sup>c</sup>は、

(a) C<sub>1-3</sub>アルキル、

(b) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル(ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキ  
ルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの  
中から選択されるシリル保護基で保護される)

である)であり;

R<sup>d</sup>は非制限的ではあるが、

(a) ベンジル、

(b) p-メトキシベンジル、

(c) p-ニトロベンジル、

(d) o-ニトロベンジル、

(e) ベンズヒドリル、

(f) アリル、

(g) 2-トリメチルシリルエチル又は

(h) 2, 2, 2-トリクロロエチル

のような従来の保護基であり；

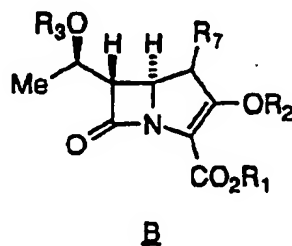
R<sup>3</sup>は

- (a) 水素、
- (b) トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの中から選択されるヒドロキシ保護基、
- (c)  $-C(O)OR'_3$  (式中、R'<sub>3</sub>は
  - (a) ベンジル、
  - (b) p-メトキシベンジル、
  - (c) p-ニトロベンジル、
  - (d) o-ニトロベンジル、
  - (e) ベンズヒドリル、
  - (f) アリル、
  - (g) 2-トリメチルシリルエチルもしくは
  - (h) 2, 2, 2-トリクロロエチルである)、
- (d) CH<sub>2</sub>OR'<sub>3</sub>、又は
- (e) R'<sub>3</sub>

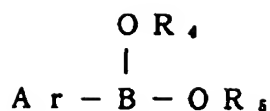
であり；

R<sub>7</sub>は水素又はβ-メチルを含むメチルである]で表される2-アリーールカルバペネム化合物の製造方法であって、

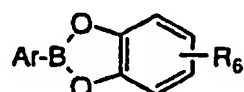
カップリング溶媒中の式B：



の化合物及びカップリング塩基を、式：



〔式中、 $\text{R}_4$ 及び $\text{R}_5$ はそれぞれ個々に水素もしくは $\text{C}_{1-6}$ アルキルであるか、又は $\text{R}_4$ 及び $\text{R}_5$ は一緒になって $\text{C}_{1-6}$ アルキルであるか、又は $\text{R}_4$ 及び $\text{R}_5$ は結合して、

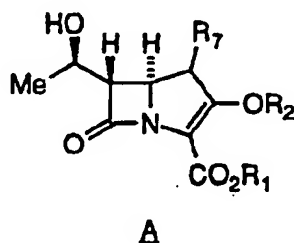


(式中、 $\text{R}_6$ は $\text{C}_{1-3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ又は水素である)を生成する]の化合物及び遷移金属触媒と接触させて、式1の化合物を生成することからなる方法。

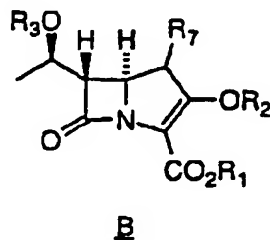
2. パラジウム触媒が $\text{Pd}(\text{dba})_2$ である請求項1に

記載の方法。

3. 非反応性溶媒中の式A:



の化合物を、窒素含有塩基の存在下でヒドロキシル基の保護に適した除去可能な保護剤と接触させて、式B:

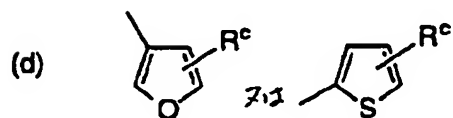
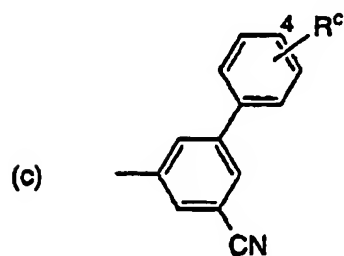
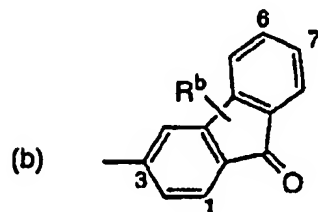
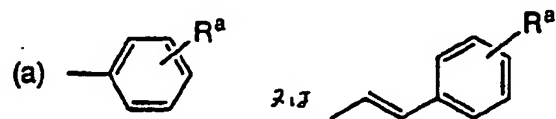


の化合物を生成することを更に包含し、前記保護剤が、保護基 $\text{R}_3$ と良好な離脱基Xとからなる $\text{R}_3\text{X}$ である請求項1に記載の方法。

5. 保護剤がトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートである請求項4に記載の方法。

C[C@H](C(=O)R3)[C@@H]1[C@H](C(=O)N1C=C(C(=O)OR1)C(=C2C=C(C=C2)Ar)C)C

A r は



(a) CN.

(b)  $\text{CF}_3$ 、

(c)  $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ、

(d)  $-\text{NO}_2$ 、

(e) ヒドロキシ $\text{C}_{1-3}$ アルキル (ヒドロキシは場合によって、トリ $\text{C}_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $\text{C}_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $\text{C}_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される)、

(f) 置換テトラゾリル

であり；

$\text{R}^b$ は、

(a)  $\text{C}_{1-3}$ アルキル、

(b)  $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ、

(c) 置換 $\text{C}_{1-3}$ アルキル (置換基はヒドロキシである)、又は

(d) ヒドロキシ $\text{C}_{1-3}$ アルキル (ヒドロキシは場合によって、トリ $\text{C}_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $\text{C}_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $\text{C}_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される)

であり；

$\text{R}^c$ は、

(a)  $\text{C}_{1-3}$ アルキル、

(b) ヒドロキシ $\text{C}_{1-3}$ アルキル (ヒドロキシは場合によって、トリ $\text{C}_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $\text{C}_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $\text{C}_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される)

である} であり；

$\text{R}_1$ は非制限的ではあるが、

(a) ベンジル、

(b) p-メトキシベンジル、

(c) p-ニトロベンジル、

(d) o-ニトロベンジル、

(e) ベンズヒドリル、

- (f) アリル、
  - (g) 2-トリメチルシリルエチル又は
  - (h) 2, 2, 2-トリクロロエチル
- のような従来の保護基であり；

$R_3$ は

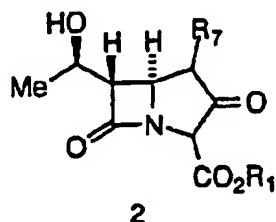
- (a) 水素、
- (b) トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるヒドロキシ保護基、
- (c)  $-C(O)OR'_3$  (式中、 $R'_3$ は
  - (a) ベンジル、
  - (b) p-メトキシベンジル、
  - (c) p-ニトロベンジル、
  - (d) o-ニトロベンジル、
  - (e) ベンズヒドリル、
  - (f) アリル、
  - (g) 2-トリメチルシリルエチルもしくは
  - (h) 2, 2, 2-トリクロロエチルである)、
- (d)  $CH_2OR'_3$ 、又は
- (e)  $R'_3$

であり；

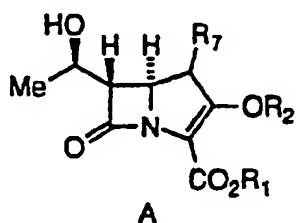
$R_7$ は水素又はメチル、場合によっては $\beta$ -メチルである]で表される2-アリアルカルバベネム化合物の製造方法であって、

(A) 非反応性溶媒中の式2：





の化合物を、塩基の存在下で活性化剤と接触させて、式A：



〔式中、 $-OR_2$ は、

(a) トリフレート、

(b) フルオロスルホネート

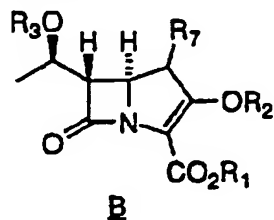
(c) メシレート、

(d) トシレート、

(e) ジアリールホスフェート（ここでアリール基はモノ又はジ置換フェニルであり、置換基はそれぞれ独立して水素又はクロロを含むハロである）

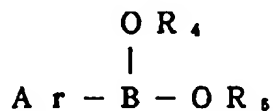
の中から選択される良好な離脱基である〕の化合物を生成し、

(B) 先に定義したような非反応性溶媒中の式Aの化合物を、窒素含有塩基の存在下で、式Aのヒドロキシルの保護に適した、除去可能な保護基 $R_3$ と良好な離脱基Xとからなる保護剤 $R_3X$ と接触させて、式B：



の化合物を生成し、

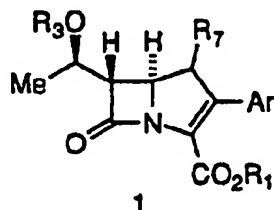
(C) カップリング溶媒中の式Bの化合物及びカップリング塩基を、式：



の化合物及びパラジウム触媒と接触させて、式1の化合物を生成する方法。

7.  $\text{R}_7$ が $\beta$ -メチルである請求項6に記載の方法。

8. 式1：



(式中、

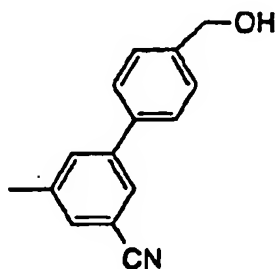
$\text{R}_1$ はp-ニトロベンジルであり、

$-\text{O R}_2$ はトリフレートであり、

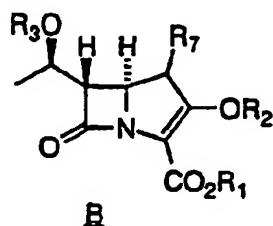
$\text{R}_3$ はトリエチルシリルであり、

$\text{R}_7$ は水素であり、

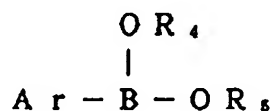
$\text{A r}$ は



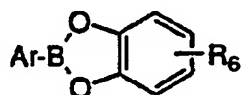
である)の2-アリールカルバベネム化合物の製造方法であって、  
カップリング溶媒中の式B：



の化合物及びカップリング塩基を、式：



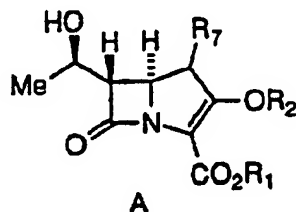
〔式中、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ個々に水素もしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は一緒になって $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は結合して、



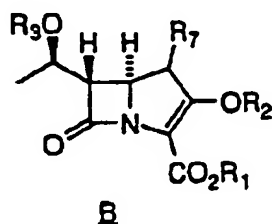
(式中、 $R_6$ は $C_{1-3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルコキシ又は水素である)を生成する]の化合物及び遷移金属触媒と接触させて、式1の化合物を生成することからなる方法。

9. パラジウム触媒が $\text{Pd}(\text{dba})_2$ である請求項7に記載の方法。

10. 非反応性溶媒中の式A：



の化合物を、窒素含有塩基の存在下でヒドロキシル基の保護に適した除去可能な保護剤と接触させて、式B：



の化合物を生成することを更に含み、前記保護剤が、保護基  $R_3$  と良好な離脱基  $X$  とからなる  $R_3X$  である請求項 7 に記載の方法。

11. ハロカーボン溶媒がジクロロメタンである請求項 10 に記載の方法。

12. 保護剤がトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートである請求項 11 に記載の方法。

13. 式 1 (式中、

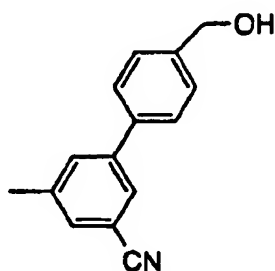
$R_1$  は  $p$ -ニトロベンジルであり、

$-OR_2$  はトリフレートであり、

$R_3$  はトリエチルシリルであり、

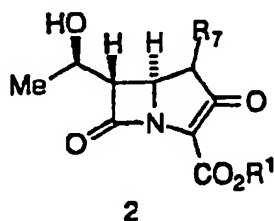
$R_7$  は水素であり、

$Ar$  は

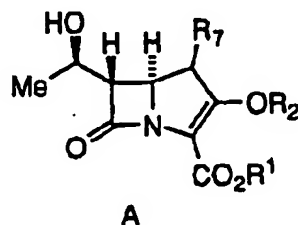


である) の 2-アリアルカルバベネム化合物の製造方法であって、

(A) 非反応性溶媒中の式 2 :

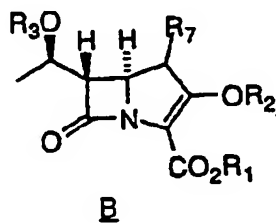


の化合物を、塩基の存在下で活性化剤と接触させて、式A



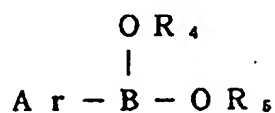
の化合物を生成し、

(B) 先に定義したような非反応性溶媒中の式Aの化合物を、窒素含有塩基の存在下で式2のヒドロキシルの保護に適した除去可能な保護剤R<sub>3</sub>X (Xは良好な離脱基である)と接触させて、式B:

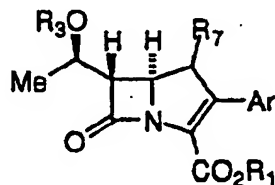


の化合物を生成し、

(C) カップリング溶媒中の式Bの化合物及びカップリング塩基を、式:

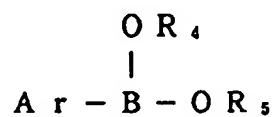


の化合物及びパラジウム触媒と接触させて、式1:



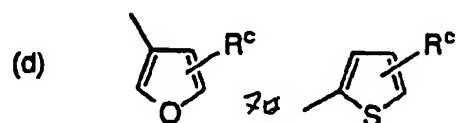
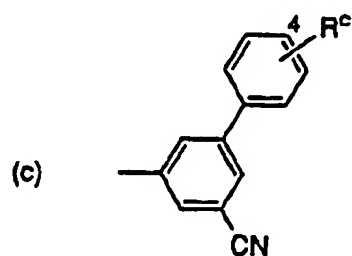
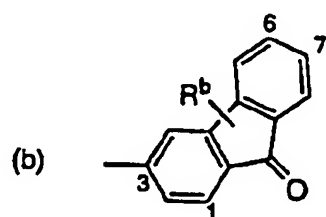
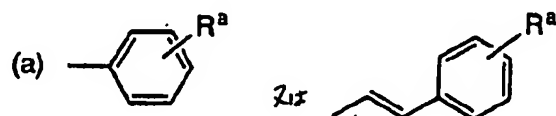
の化合物を生成する方法。

14. 式:



[式中、

Arは



{ここでR<sup>a</sup>は

(a) CN、

(b) CF<sub>3</sub>、

(c) C<sub>1-3</sub>アルコキシ、

(d) -NO<sub>2</sub>、

(e) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル (ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される)、

(f) 置換テトラソリル

であり;

R<sup>b</sup>は、

(a) C<sub>1-3</sub>アルキル、

(b) C<sub>1-3</sub>アルコキシ、

(c) 置換C<sub>1-3</sub>アルキル(置換基はヒドロキシである)、又は

(d) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル(ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される)

であり;

R<sup>c</sup>は、

(a) C<sub>1-3</sub>アルキル、

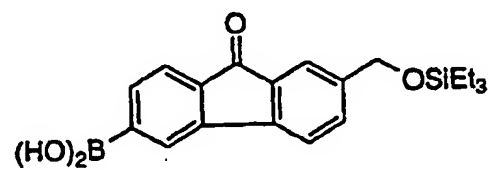
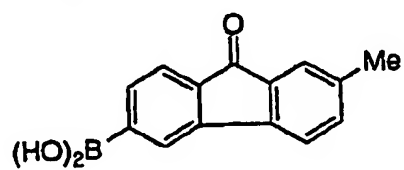
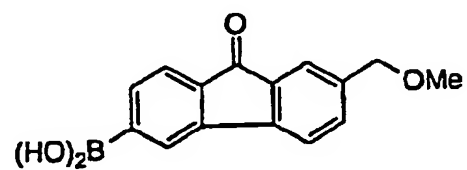
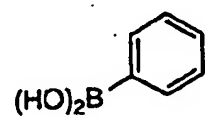
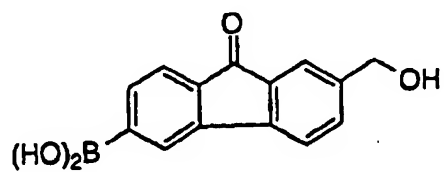
(b) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル(ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される)

である} であり;

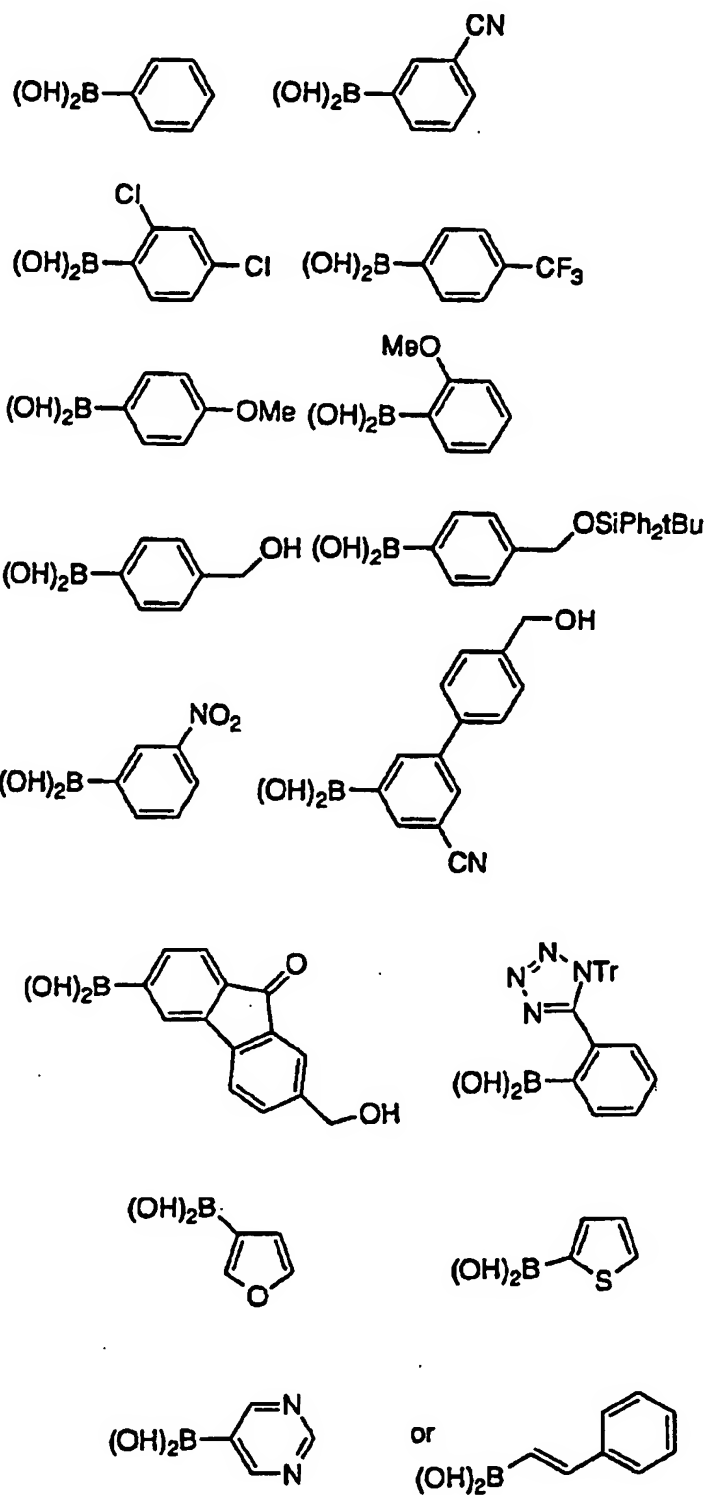
R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>がそれぞれ個々に水素もしくはC<sub>1-6</sub>アルキルであるか、又はR<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は一緒になってC<sub>1-6</sub>アルキルである] で表される化合物。

15. R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>がそれぞれ-CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>又はトリエチルシリルであり、R<sup>a</sup>がフルオレノンの6位又は7位にあり、R<sup>c</sup>がフェニルの4位にある請求項14に記載の化合物。

16.







からなる群の中から選択される請求項 15 に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

発明の名称

ボロン酸カップリング反応による2-アリールカルバペネムの製造

発明の背景

本明細書に開示する発明は、2-アリールカルバペネムの製造方法に関する。カルバペネム類の抗生物質、特にチエナマイシン及びイミペネム（米国特許第3,950,377号及び第4,194,047号を参照）は、広範なグラム陰性菌及びグラム陽性菌感染の治療でよく知られている。活性な2-アリール置換カルバペネムには、米国特許第5,034,384号及び第5,011,832号に開示されているものが含まれる。

一般に当業者には自明の通り、カルバペネム核は不安定であるため、作用の穏やかなカップリング試薬が必要である。現状のカップリング方法は毒性試薬を使用する。例えば、一代替手順では、毒性の高いスタンナン試薬を使用する。スタンナン手順では更に毒性不純物が混入するために、生成物の精製やその後の処理が困難であった。

従来技術で開示されている方法は以下のものを含む：

カップリングによる2-アリールカルバペネムの生成は

以前はスタンナン法により実施されていた（Rano等、Tetrahedron Letters 1990, 2853）。基質を含む $\beta$ -ラクタムとの関連カップリングは、Monroe及びMcDonald（Journal of Organic Chemistry 1989, 54, 5828）、Kant（Tetrahedron Letters 1990, 3389）及びFarina（Tetrahedron Letters 1988, 5739, 6043）により発表されている。ボロン酸又はボロン酸エステルカップリングはSnieckus（Tetrahedron Letters 1990, 1665）、Suzuki（Chem. Letters 1989, 1405；Journal of the American Chemical Society 1985, 107, 972）により報告されている。

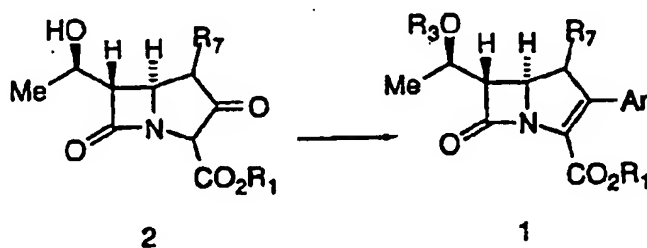
極めて対照的に、本明細書に開示するボロン酸カップリング法は、条件が穏当で、毒性が低く、生成物の精製が簡単である。

一般に行われている有機金属試薬とエノールトリフレートとのパラジウム触媒を介したカップリングの特定例がS

cott及びMcMurry (Accounts of Chemical Research, 1988, 21, 47)、Stille (Agnew. Chem International Edition English, 1986, 25, 508) 及びPiers (Tetrahedron Letters 1991, 4555) により報告されている。

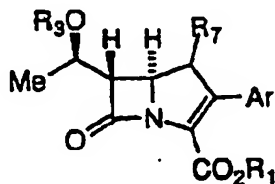
#### 発明の簡単な説明

本発明は、式2の化合物から式1の2-アリールカルバベネムを製造する方法に関する。



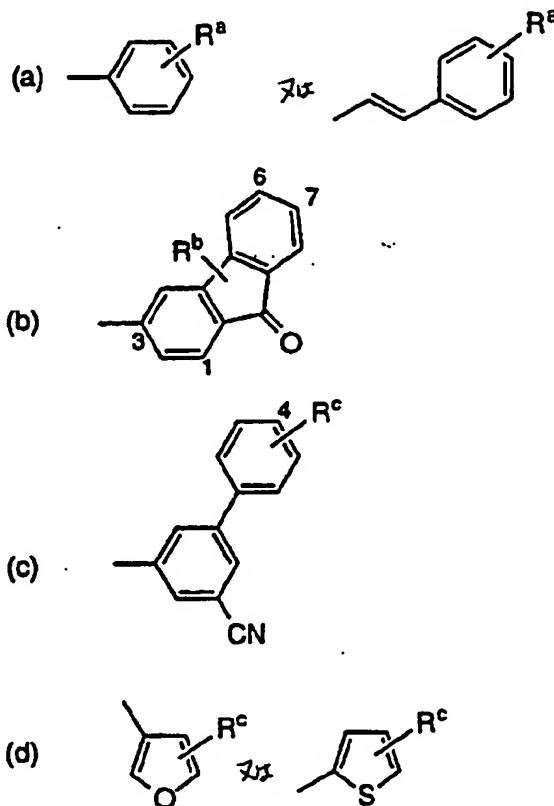
#### 発明の詳細な説明

一実施態様では、本発明は、式1：



[式中、

Arは



{ここでR<sup>a</sup>は

(a) CN、

(b) CF<sub>3</sub>、

(c) C<sub>1-3</sub>アルコキシ、

(d) -NO<sub>2</sub>、

(e) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル (ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル

及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される)、又は

(f) 置換テトラゾリル (置換基は水素、C<sub>1-3</sub>アルキル、ハロ、ヒドロキシもしくはC<sub>1-3</sub>アルコキシである)

であり；

R<sup>b</sup>は、

- (a)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (b)  $C_{1-3}$ アルコキシ、
- (c) 置換 $C_{1-3}$ アルキル（置換基はヒドロキシである）、又は
- (d) ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される）

であり；

$R^c$ は、

- (a)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (b) ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択さ

れるシリル保護基で保護される）

である} であり；

$R_1$ は非制限的ではあるが、

- (a) ベンジル、
- (b) p-メトキシベンジル、
- (c) p-ニトロベンジル、
- (d) o-ニトロベンジル、
- (e) ベンズヒドリル、
- (f) アリル、
- (g) 2-トリメチルシリルエチル又は
- (h) 2, 2, 2-トリクロロエチル

のような従来の保護基であり；

$R_3$ は

- (a) 水素、
- (b) トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるヒドロキシ保護基、

(c)  $-C(O)OR'_3$  (式中、 $R'_3$ は

(a) ベンジル、

(b) p-メトキシベンジル、

(c) p-ニトロベンジル、

(d) o-ニトロベンジル、

(e) ベンズヒドリル、

(f) アリル、

(g) 2-トリメチルシリルエチルもしくは

(h) 2, 2, 2-トリクロロエチルである)、

(d)  $CH_2OR'_3$ 、又は

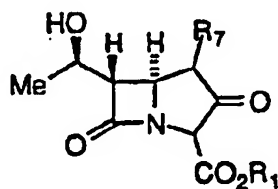
(e)  $R'_3$

であり；

$R_7$ は水素又は $\beta$ -メチルを含むメチルである]で表される2-アリアルカルバ

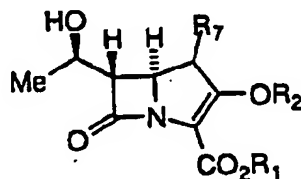
ペネム中間体の製造方法に関し、

(A) 非反応性溶媒中の式2：



2

の化合物を塩基の存在下で活性化剤と接触させて、式A：



A

[式中、 $-OR_2$ は、

(a) トリフレート、

- (b) フルオロスルホネート
- (c) メシレート、
- (d) トシレート、
- (e) ジアリールホスフェート (ここでアリール基はモノ又はジ置換フェニルであり、置換基はそれぞれ独立して水素又はクロロを含むハロである) のような良好な離脱基である] の化合物を生成することを含む。

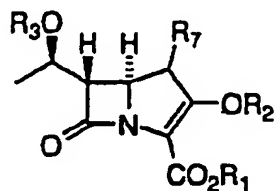
本明細書で使用する非反応性溶媒には、モノ又はジハロC<sub>1-4</sub>アルキル (例えばジクロロメタン) のようなハロカーボン溶媒; ジエチルエーテル、*n*-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、環状エーテル (例えばテトラヒドロピラン及びテトラヒドロフラン) のようなエーテル溶媒; ベンゼン、トルエン及びキシレンのような芳香族溶媒; 並びにヘキサンを含むC<sub>6-10</sub>線状、分枝状又は環状炭化水素溶媒が含まれる。活性化剤は、置換基-OR<sub>2</sub>を生成するビス- (3-クロロフェニル) クロロホスフェート、ジフェニルクロロホスフェート、フルオロスルホン酸無水

物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を含むと定義される。適切な塩基には非制限的ではあるが、ピロール、ピリジン、ピロリジン、イミダゾール、ルチジン、ジイソプロピルアミンのようなジC<sub>1-3</sub>アルキルアミン、トリエチルアミンのようなトリC<sub>1-3</sub>アルキルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム、カリウム又はリチウムとして定義される金属のアミド (例えばリチウムジイソプロピルアミドのようなジC<sub>1-4</sub>アルキルアミド)、*n*-ブチルリチウムのようなC<sub>1-4</sub>アルキル金属、カリウム *t*-ブトキシドのような金属C<sub>1-4</sub>アルコキシド、水素化ナトリウム又はカリウムのような金属水素化物、炭酸ナトリウム及びカリウムのような金属炭酸塩が含まれる。活性化剤対式2のモル比は約0.90~1.0となるべきであるが、これ以上の値にならないことが好ましい。0.95の比率が普通である。反応は、約-20℃~-80℃、好ましくは-70℃~-80℃で生起し得る。反応は、約0.25~2時間、通常0.25~1.0時間で実質的に完了するまで継続する。反応は窒素下で実施することが好ましい。

(B) 先に定義したような非反応性溶媒中の式Aの化合物を、窒素含有塩基の

存在下で式2のヒドロキシルの保護

に適した除去可能な保護剤と接触させて、式B：



B

の化合物を生成する。前記保護剤は、保護基 $R_3$ と良好な離脱基Xとからなる $R_3X$ である。

本明細書の段階(B)に適した保護基( $R_3$ )には、トリメチルシリル及びトリエチルシリルを含むトリ $C_{1-3}$ アルキルシリルや、*t*-ブチルジメチルシリルのようなトリオルガノシリル基が含まれる。*t*-ブチルジフェニルシリルも含まれる。良好な離脱基は、クロロ及びトリフレートを含むと定義される。他の適切な基は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Green, John Wiley and Sons 1981に記載されている。

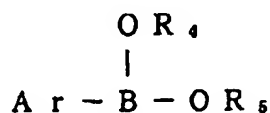
窒素含有塩基は先に定義した通りである。化合物A対保護剤のモル比は約1：1以上になるべきである。反応は、完了するまで約0.25～1.5時間継続すべきである。

反応は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $-80^{\circ}\text{C}$ で生起し得る。反応は窒素下で実施することが好ましい。

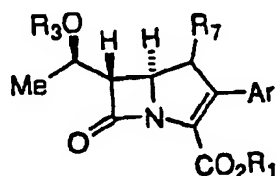
実施例に示すように、段階(A)で得られた反応混合物をその場で段階(B)の処理にかけることが好ましい。あるいは、標準的な手段で化合物Aを単離してから反応図式に従って反応させることもできる。

(C) カップリング溶媒中の式Bの化合物及びカップリング塩基を、式：

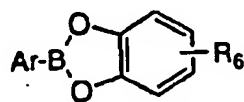




の化合物及び遷移金属触媒と接触させて、式1：



の化合物を生成する。前記式中、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ個々に水素もしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は一緒になって $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は結合して、



(式中、 $R_6$ は $C_{1-3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルコキシ又は水素である)を生成する。

本明細書で使用するカップリング塩基には非制限的ではあるが、水酸化バリウム、カリウム、ナトリウム又はリチウム、タリウムを含む金属水酸化物；ナトリウム、カリウム又はリチウム  $t$ -ブトキシドを含む金属 $C_{1-4}$ アルコキシド；及び炭酸カリウム又はナトリウムのような金属炭酸塩が含まれる。カップリング溶媒は、ジメチルホルムアミドのようなジ $C_{1-3}$ アルキルホルムアミド、ジメチルスルホキシドのようなジ $C_{1-3}$ アルキルスルホキシド、 $N$ -メチルピロリジノン、 $N$ -エチルピロリジノン、スルホラン、モノ又はジハロ $C_{1-4}$ アルキル（例えばジクロロメタン）のようなハロカーボン溶媒、ジエチルエーテル、ジ- $n$ -ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、環状エーテル（例えばテトラヒドロピラン及びテトラヒドロフラン）のようなエーテル溶媒、ベンゼン、トルエン及びキシレンのような芳香族溶媒、ヘキサンを含む $C_{6-10}$ 線状、分枝状又

は環状炭化水素溶媒を含むものと定義される。

本明細書で使用する非反応性溶媒には、モノ又はジハロC<sub>1-4</sub>アルキル（例えばジクロロメタン）のようなハロカーボン溶媒が含まれる。

場合によっては、テトラ-*n*-ブチルアンモニウム塩のような標準的な相間移動剤や、TWEEN 40のようなポリエチレングリコール試薬を反応混合物に添加してもよい（総容量の0～5％）。

O R<sub>4</sub>  
|  
化合物 B 対 A r - B - O R<sub>5</sub> のモル比は約 1 : 1、通常

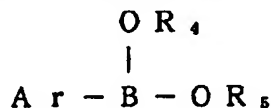
は 1.25 : 1 ~ 1 : 1.25 となるべきである。パラジウム触媒対化合物 B のモル比は、約 0.01 以上、好ましくは 0.06 ~ 0.10 になるべきである。反応は、1 ~ 24 時間（溶媒によって異なる）で実質的に終了するまで継続する。

本明細書で使用する遷移金属触媒は、Pd (dba)<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub>、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub>（式中の dba はジベンジレジンアセトンを示す）のような Pd (0) 触媒を含むと定義される。当業者には自明の通り、他の標準的な配位子を使用してもよい。Pd (OAc)<sub>2</sub>

及び PdCl<sub>2</sub> のような Pd II 触媒を使用してもよい。ニッケル触媒を使用してもよい。

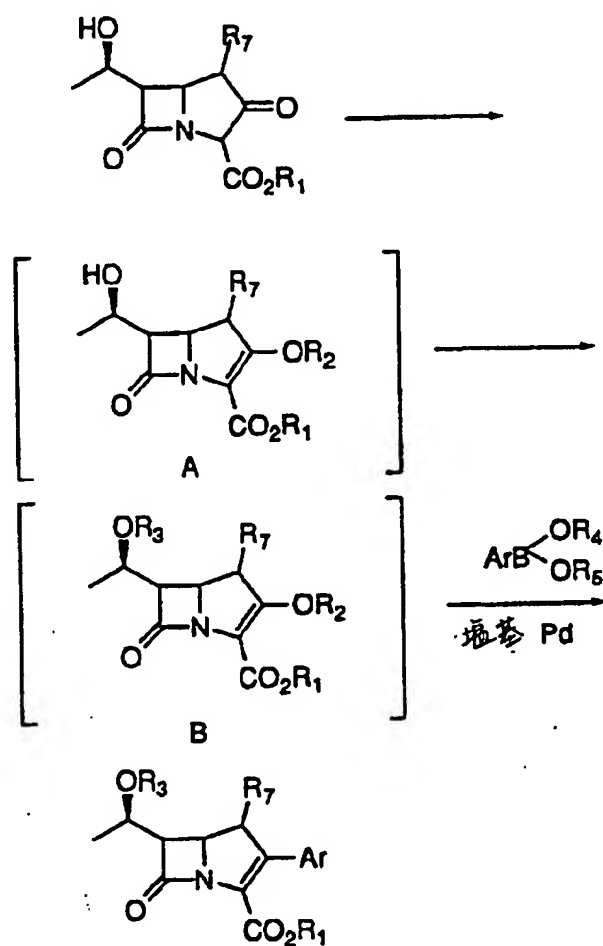
次に、式 1 の化合物は、米国特許第 5,034,384 号及び第 5,011,832 号に例示されているように当業界で公知の方法により活性な抗生物質に変換することができる。前記特許は参考として本明細書に組み入れる。

第 2 の実施態様では、本発明は、先に定義したような式：

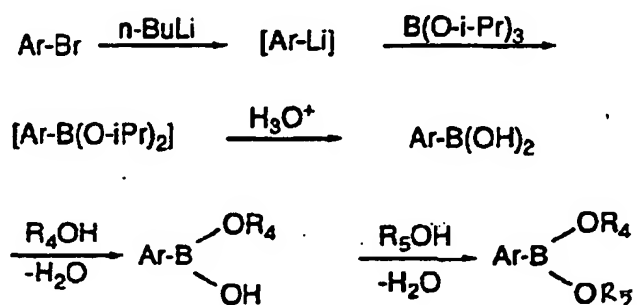


で表される中間体化合物に関する。

图式 1



图式 2



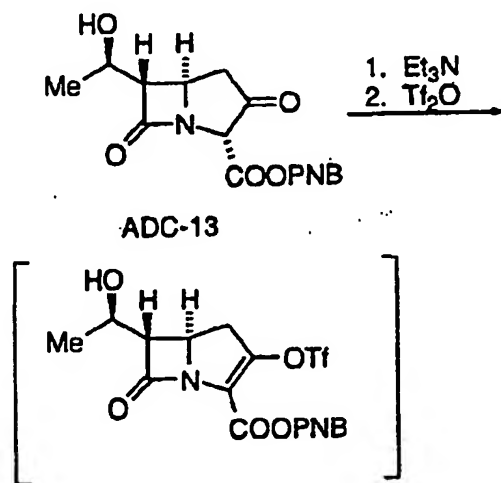
Arの好ましい例には、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>がそれぞれ-CH<sub>2</sub>OH、-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>3</sub>又はトリエチルシリルオキシメチルである場合が含まれる。先に示したように、R<sup>b</sup>はフルオレノン上のどの位置にあってもよいが、フルオレノンの6位又は7位にあることが好ましい。R<sup>c</sup>はビフェニルの4位にあることが好ましい。

製造方法を図式2に示し、実施例で更に詳しく説明する。総括的に言えば、臭化物Ar-Brをn-ブチルリチウムで金属化し、次いでB(O-i-プロピル)<sub>3</sub>でホウ素化し、次いで酸性化するとAr-B(OH)<sub>2</sub>が生成する。R<sub>4</sub>OH及びR<sub>5</sub>OH(R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は先に定義した通りである)と更に反応させると、中間体のボロン酸エステルが得られる。

以下で例示するように、基Arは場合によっては、更にカルボニル又は他の基を含んでいてもよいが、これらは後の処理前に保護する必要がある。

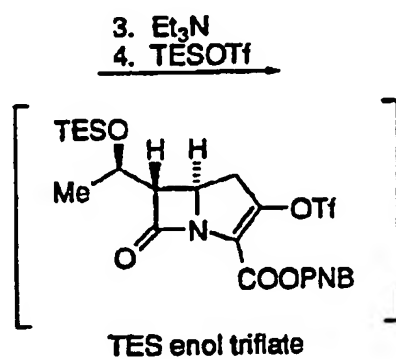
以下の実施例は本発明の代表的な化合物の製造を例示するものであり、それ自体が請求の範囲で規定する本発明を限定するものではない。置換フルオレノニル及びビフェニル化合物の別の製造方法については、米国特許第5,034,384号及び第5,011,832号を参照されたい。これらの特許は参考として本明細書に組み入れる。以下の実施例で、式2の化合物をADC-13で表すことにも留意されたい。当業者には自明の通り、PNBはp-ニトロベンジルであり、TESOはトリエチルシリルオキシであり、Tfはトリフレート(トリフルオロメタンスルホネート)であり、DMFはジメチルホルムアミドである。

### 実施例1



エノールトリフレート

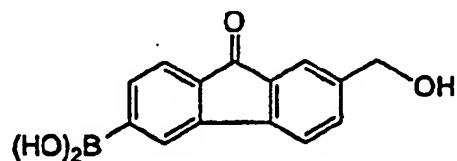
A



TES エノールトリフレート

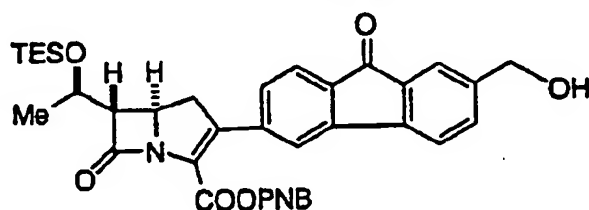
B

実施例 1 (続き)



フルオレノンボロン酸 (FBA)

$\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 5.4N  
KOH水溶液



カップリング生成物

C

(5R, 6S)-2-[7-ヒドロキシメチル-9-フルオレノン-3-イル]-6-  
-[(1R)-トリエチルシリルオキシエチル]カルバベン-2-エム-3-カルボ  
ン酸p-ニトロベンジルジメチルホルムアミド-溶媒和物

無水ジクロロメタン (7.6 L, ADC-13の1 g 当たり 11.5 ml, KF ≤ 50 mg/ml) を窒素雰囲気下に乾燥フラスコに仕込んだ。固体のADC-13 (660 g, 1.88 mol) を添加し、溶液を-78℃まで冷却した (濃

厚スラリー)。トリエチルアミン (249.5 ml, 181 g, 1.79 mol) を約 30 分間かけて添加した。15~25 分後、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (302.4 ml, 505 g, 1.79 mol) を 75 分間かけて添加した。トリエチルアミン (275.7 ml, 200 g, 1.98 mol) を、内部温度を-70℃未満に維持しながら約 25~30 分間かけて添加した。15~25 分後、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (447.3 ml, 523 g, 1.98 mol) を内部温度を-70℃未満に維持しながら 70~75 分間かけて添加した。混合物を-70~80℃で 45~65 分間熟成させた。

別の乾燥フラスコに、窒素雰囲気下に周囲温度で、無水ジメチルホルムアミド (3.6 L, ボロン酸 1 g 当たり 9.0 ml) 及びヒドロキシメチルフルオレニルボロン酸 (400 g, 1.57 mol) を仕込んだ。この溶液を T E S エノールトリフラート溶液に (内部温度を  $\leq -60^{\circ}\text{C}$  に維持しながら) 35 分間かけて添加した。得られた混合物に、固体のビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (54.4 g, 94.2 mmol, ボロン酸 1 モル当たり 0.06 mol) と 5.67 N 水酸化カリウム水溶液 (830.7 ml, 4.7

1 mol, ボロン酸 1 モル当たり 3.0 mol) とを添加した。混合物を周囲温度まで暖め、4 時間攪拌した。酢酸エチル (3 L) を添加し、容積 6.3 L まで真空濃縮することによりジクロロメタンを除去した。得られた暗色混合物を E t O A c (15 L) 及び水 (10 L) で希釈した。暗色層を分離し、水性層を E t O A c (10 L) を用いて逆抽出した。合わせた有機層を H P L C によって定量分析してから、水を共沸蒸留することにより脱水すると共に 4.0 L に濃縮した。

酢酸エチル溶液を蒸留することによりアセトニトリルに戻した。黒みを帯びた赤色の混合物を終容積 17.3 L に濃縮した。水 (3.48 L ; アセトニトリル混合物の 20 v/v %) を添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌した。黒色のさらさらした固体が形成された。この固体を濾別し、洗浄した (1.44 L のアセトニトリル中 17 % 水)。透明な赤黄色濾液 (H P L C から 720 g の生成物が確認された) を S P - 206 樹脂カラム (樹脂 18 L) に流量 2 b.v./時間 (0.5 b.v. フラクション [9 L]) で添加した。カラムを 3 b.v. (54 L) の 70/30 アセトニトリル/水、2 b.v. (36 L) のアセトニトリル及び 7 b.v. (1

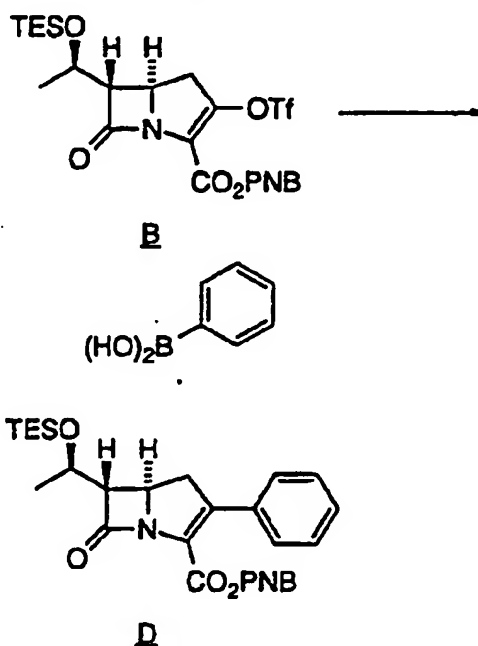
26 L) の 50/50 2-ブタノン/アセトニトリルを用いて溶出した。

(720 g の生成物を含むと評価された) 適当なフラクションを合わせ、蒸留によってジメチルホルムアミド (DMF) に戻した (終容積 = 32 L, 分析生成物 1 g 当たり 45 ml)。水 (8.6 L, 分析生成物 1 g 当たり 12 ml) を 5 分間かけて添加すると、温度が  $30^{\circ}\text{C}$  から  $36^{\circ}\text{C}$  に上昇した。溶液を  $30^{\circ}\text{C}$  に冷却し、種晶を加えた (5 重量%)。混合物を  $30^{\circ}\text{C}$  で 0.5 時間熟成させると、結晶

が生じ、黄色スラリーが形成された。更に水（8.6 L）を4時間かけて添加した（最終的にDMF：水＝15：8）。スラリーを45分間かけて0.5℃まで冷却し、1時間熟成させた。濾過によって結晶を回収し、冷たいDMF：水（15：8, 5℃, 7.2 L）と水（周囲温度；2×7.2 L）とで順次洗浄した。湿潤ケーキを真空乾燥し（窒素スリーブ, P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>上）、DMF溶媒和物としてカップリング生成物720 g（収率63%）を得た。

### 実施例2

(5R, 6S)-2-フェニル-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエチル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルの製造



実施例1で調製した7-[(1R)-1-トリエチルシリルオキシエチル]-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2-カルバペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジル（1 mmol）の溶液をトルエン（4.7 ml）で-78℃で希釈した。この溶液に、フェニルホウ酸（159 mg, 1.3 mmol）、炭酸カリウム（359 mg, 2.6 mmol）、TWEEN40（2滴）及びPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>（20.

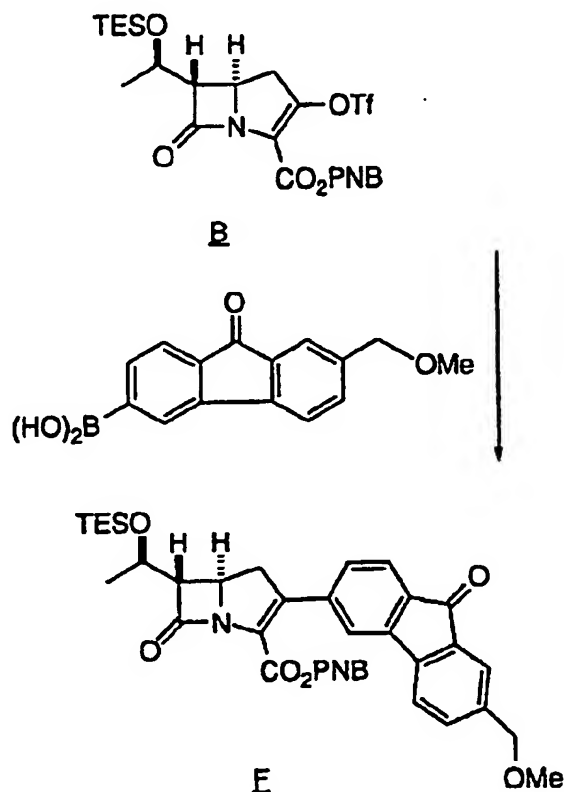


3 mg) を添加し、混合物を周囲温度で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、酢酸エチル及びn-ヘキサンを1.5 : 8.5で使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、319 mgの結晶質固体の2-フェニル-7-[(1R)-1-トリエチルシリルオキシエチル]-2-カルバペム-3-カルボン酸p-ニトロベンジル (61.0%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.63 (6H, m), 0.97 (9H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 1.32 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.14-3.31 (3H, m), 4.22-4.35 (2H, m), 5.20 and 5.36 (2H, ABq,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 7.35 (5H, s), 7.44 and 8.16 (4H, ABq,  $J=8.6\text{ Hz}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.94, 6.80, 22.72, 42.65, 52.50, 65.31, 66.17, 67.34, 123.61, 126.65, 127.99, 128.06, 128.18, 129.04, 133.27, 142.69, 145.85, 147.54, 160.56, and 176.51. IR (neat) 2960, 2880, 1765, 1720, 1605, 1515, 1345, 1270, and 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3

(5R, 6S)-2-[7-メトキシメチル-9-フルオレノン-3-イル]-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエチル]カルバペム-2-エム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルの製造



無水テトラヒドロフラン (THF) (4ml) 中にADC-13 (348mg, 1mmol) を含む溶液にジイソプロピルアミン (0.154ml, 1.1mmol) を $-70^{\circ}\text{C}$ で添加した。 $-70^{\circ}\text{C}$ で15分間攪拌した後、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.185ml, 1.1mmol) を $-72^{\circ}\text{C}$ ～ $-64^{\circ}\text{C}$ で添加し、混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で20分間攪拌した。この混合物に $-78^{\circ}\text{C}$ で、まずトリエチルアミン (0.153ml, 1.1mmol)、次いでトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.249ml, 1.1mmol) を添加

し、混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した。反応混合物に2-メトキシメチルフルオレン-9-オン-6-ホウ酸 (201mg, 0.75mmol)、炭酸カリウム (207mg, 1.5mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (20mg, 0.0196mmol) 及びTWEEN40 (3滴) を $-78^{\circ}\text{C}$ で添加し、混合物を周囲温度まで暖めた。1.5時間攪拌した後、更に炭酸カリウム (20mg) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (5mg) を添加し、混合物を周囲温度で更に4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20ml) で希釈し、水 (20ml) で洗浄した。水性層を分離し

、酢酸エチル (10 ml) で抽出した。抽出物と洗液を合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、酢酸エチル及びn-ヘキサン (1 : 4 v/v) を使用したシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、非晶質固体の2-(2-メトキシメチルフルオレン-9-オン-6-イル)-7-[(1R)-1-トリエチルシリルオキシエチル]-2-カルバペム-3-カルボン酸p-ニトロベンジル (219 mg, 43.7%) を得た。

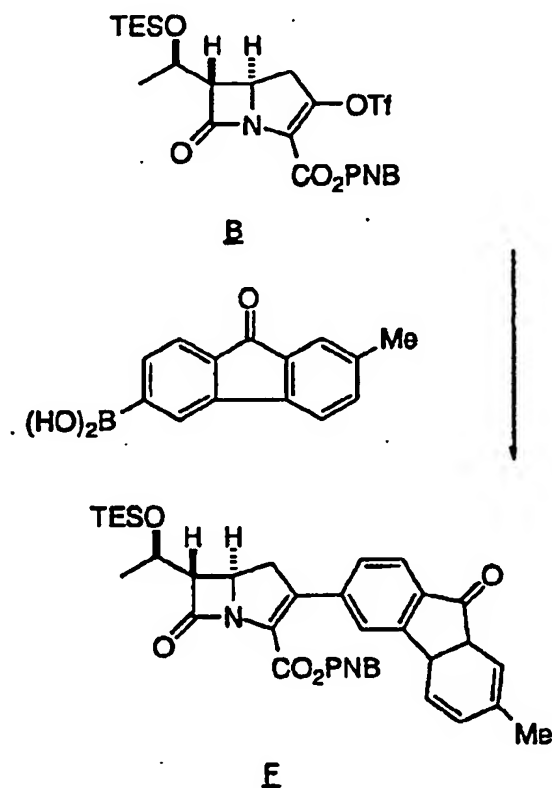
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  7.96 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.52-7.23 (overlapping m, 7H), 7.13 (dd, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 5.26 (d, J=13.6Hz, 1H), 5.09 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40-3.22 (m, 3H), 1.22 (d, J=6.1Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.9Hz, 9H), 0.58-0.49 (m, 6H)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192.54, 176.11, 160.13, 147.33, 143.96, 143.84, 142.84, 142.13, 140.08, 139.74, 134.28, 134.05, 133.60, 128.28, 128.18, 127.99, 123.77, 123.38, 120.14, 119.96, 73.72, 67.34, 65.70, 65.44, 58.27, 52.27, 42.22, 22.47, 6.65, 4.75.

IR (Nujol) 1770, 1710, 1515, 1345, 1265, 1190, 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4

(5R, 6S)-2-[7-メチル-9-フルオレノン-3-イル]-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエチル]カルバペム-2-エム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルの製造



無水THF (10ml) を窒素雰囲気下に乾燥フラスコに仕込んだ。ADC-13 (496mg, 1.43mmol) を添加し、溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。ジイソプロピルアミン (221 $\mu\text{l}$ , 159mg, 1.58mmol) をゆっくり添加し、オレンジ色溶液を得た。15分後、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (266 $\mu\text{l}$ , 446mg, 1.58mmol) を滴下して加え ( $T \leq -73^{\circ}\text{C}$ )、中間体ADC-13エノールトリフラートを得た。1時間後、トリエチルアミン (219 $\mu\text{l}$ , 159mg, 1.58mmol) を滴下して加え、次いでトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (357 $\mu\text{l}$ , 417mg, 1.58mmol) を添加した ( $T \leq -71^{\circ}\text{C}$ )。淡黄色混合物を1時間熟成させた。トリエチルアミン (100ml) 及びトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (160ml) を追加し、残りの全てのADC-13エノールトリフラートを反応させた。15分後、まずトルエン (10ml) 中にTWEEN40 (14mg) を含む溶液を、次いで1M炭酸カリウム水溶液 (11.4ml, 11.4mmol) 中にメチルフルオレニルボロン酸 (323mg, 1.36mmol) を含む懸濁液を添加した。混合物を周囲温度まで暖め、窒素流によって脱気し、トリ

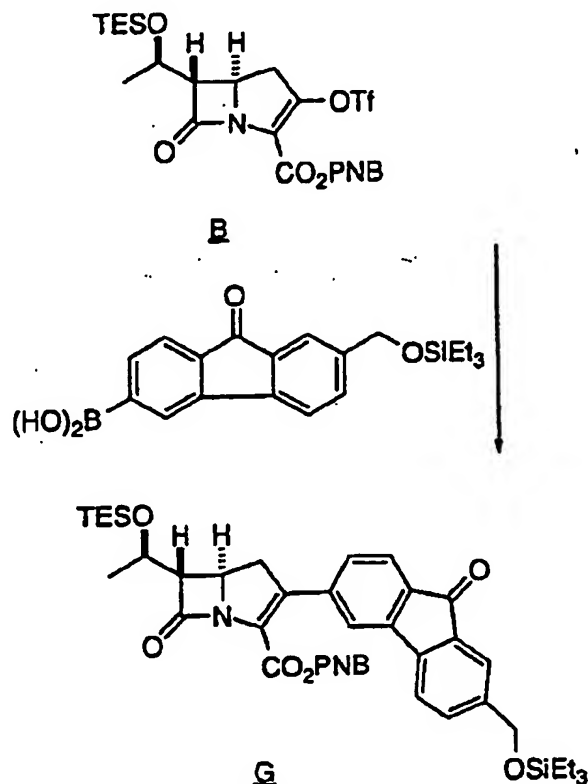
ス (ジベンジリデン-アセトン) ジパラジウムクロロホルム錯体 (30 mg, 0.0286 mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で29時間攪拌してから、i-PrOAc (30 ml) で希釈し、水 (1×25 ml) 及び1N炭酸ナトリウム水溶液 (1×25 ml) で洗浄した。合わせた水性洗液を i-PrOAc (1×10 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (1×25 ml) 及びブライン (1×25 ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液はまずヘキサン中20% EtOAc、次いでヘキサン中30% EtOAc) によって精製し、ガラス質黄色油状の表題化合物 360 mg (収率50%) を得た (<sup>1</sup>H NMR 分析による純度約90%)。

<sup>1</sup>H NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 5.28 (ABq, JAB=13.5Hz, Δν AB=41.4Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.39 (s, 3H) 1.32 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.98 (t, J=8.1Hz, 9H) 0.64 (m, 6H)。

#### 実施例 5

(5R, 6S)-2-[7-トリエチルシリルオキシエチル-9-フルオレノン-3-イル]-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエチル]カルバペン-2-エム-3-カルボ

ン酸 p-ニトロベンジルの製造



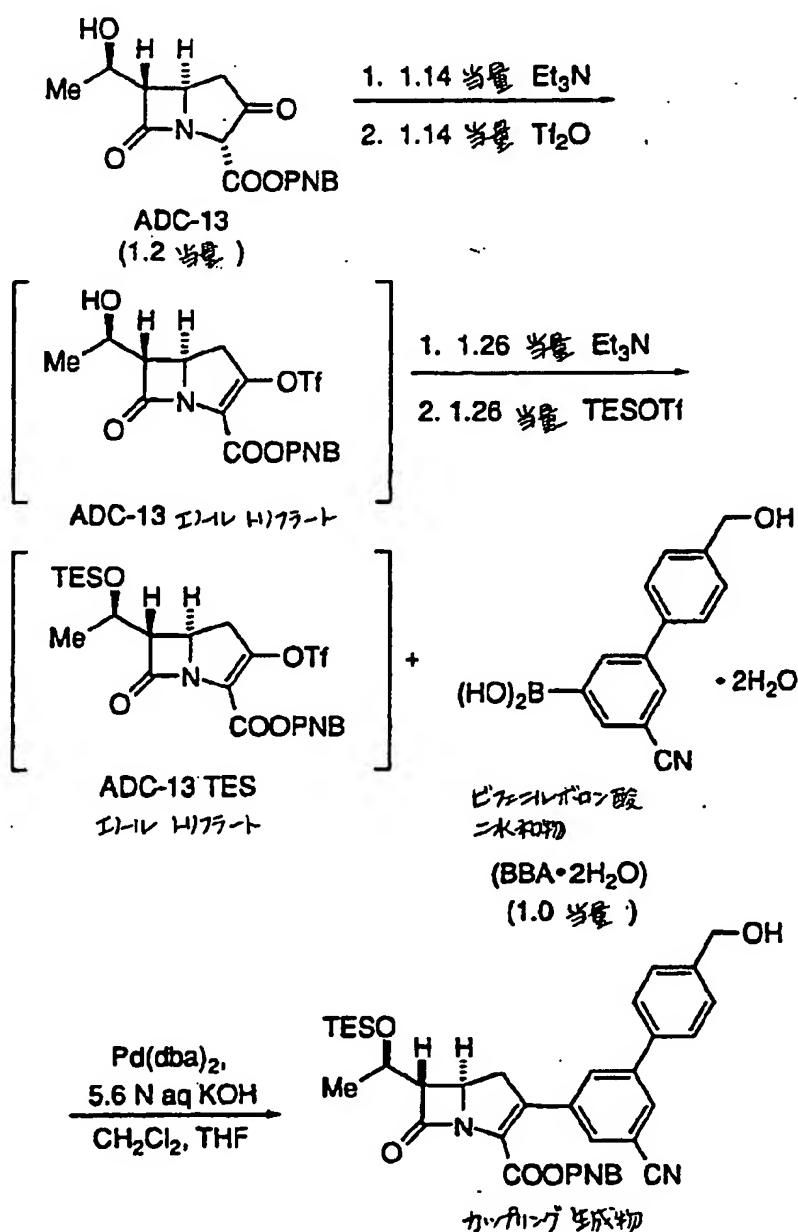
THF (3ml) 中にADC-13 (0.273 g, 0.78mmol) を含む溶液をジ-イソプロピルアミン (0.122ml, 1.1当量) を用いて $-78^{\circ}\text{C}$ で処理した。15分後、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.145ml, 1.1当量) を添加し、混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で20分間攪拌した。次に、まずトリエチルアミン (0.122ml, 1.1当量)、それからトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.196ml, 1.1当量) を添加し、混合物

を $-78^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。この混合物に、トルエン：テトラヒドロフラン (4 : 1) の溶液中のトリエチルシリル-オキシメチルフルオレニルボロン酸 (0.1 g, 0.35当量) を添加した。触媒 ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (0.021 g)) 及び水酸化カリウム水溶液 (5.4 N, 0.55ml, 3.0当量) を添加した後、混合物を周囲温度で16時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (30ml) で希釈し、水 (30ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン) によって精製し、非晶質固体の表題化合物 190mg (収率91%) を得た。

$^1\text{H}$ NMR (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53 (m, 12H), 1.0 (m, 18H), 1.25 (d, 3H), 3.3 (m, 3H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.7 (s, 2H) 5.15 and 5.4 (2H) 7.1-7.7 (m, 8H), 8.1 (d, 2H).

### 実施例 6

(5R, 6S)-2-[3-シアノ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)フェニル]  
]-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエト-1-イル]カルバペン-2-エ  
ム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルの製造



乾燥ジクロロメタン (330 ml, ADC-13の1 g 当たり 11.5 ml, KF  $\leq 100$  mg/ml) を窒素雰囲気下に乾燥フラスコに仕込んだ。固体のADC-13 (28.9 g, 83.0 mmol) を添加し、溶液を $-78^{\circ}\text{C}$ に冷却した。トリエチルアミン (11.0 ml, 7.9 g, 78.8 mmol, KF  $\leq 100$  mg/ml) を、内部温度を $-70^{\circ}\text{C}$ 未満に維持しながら約5分間かけて添加した。15分後、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (13.3 ml, 22.2 g, 78.8 mmol) を、内部温度を $-70^{\circ}\text{C}$ 未満に維持しながら約15分間かけて添加した (発熱性!)。15分後、トリエチルアミン (12.1 ml, 8.8 g, 87.2 mmol, KF  $\leq 100$  mg/ml) を、内部温度を $-70^{\circ}\text{C}$ 未満に維持しながら約5分間かけて添加した。15分後、トリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (19.7 ml, 23.0 g, 87.2 mmol) を、内部温度を $-70^{\circ}\text{C}$ 未満に維持しながら約15分間かけて添加した (発熱性!)。混合物を $-70^{\circ}\text{C}$ ～ $-80^{\circ}\text{C}$ で30分間熟成させた。

別のフラスコにおいて、BBA $\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (20.0 g, 69.2 mmol) をTHF (630 ml) 中に溶解し、この溶液をエノールトリフラート溶液に、内部温度を $-60^{\circ}\text{C}$ 未

満に維持しながらカニューレによって添加した。次に、内部温度を $-60^{\circ}\text{C}$ 未満に維持しながら、まずビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (0) (1.2 g, 2.08 mmol)、次いで5.6 N水酸化カリウム溶液 (37 ml, 20.8 mmol) を添加した。冷浴を取り外し、暗色混合物を周囲温度まで暖めた。

混合物を0.2 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 水溶液 (pH無調整, 1.1 L)、EtOAc (1.3 L) 及びMeOH (220 ml) 中に注ぎ込むことにより反応を停止させた。混合物を攪拌し、(いずれも若干不透明の) 相を分離した。水性層をEtOAc (1 $\times$ 650 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空濃縮し、残留物 (暗色油状) をアセトニトリル (2 $\times$ 165 ml) でフラッシュした。黒みを帯びた赤色の残留物を終容積720 mlに希釈した (混合物はかなり混濁しており、暗褐色であった; 不溶性パラジウム化合物が存在した)。

水 (145 ml; アセトニトリル混合物の20 v/v%) を1分間かけて添加した。得られた混合物を30分間攪拌すると、黒色のさらさらした固体が形成され



た。固体を濾別し、洗浄した（60mlのアセトニトリル中17%水）。

透明な赤黄色濾液（900ml；およその溶剤組成はアセトニトリル中16%水；1床量；HPLCアッセイを施行してカラム給液の濃度を決定した）をSP-206樹脂カラム（樹脂900ml）に導入した。

カラム調製：

SP-206樹脂（Mitsubishi；900ml樹脂；ビフェニルボロン酸1g当たり樹脂45ml）を50%メタノール水溶液中で膨潤させてから、樹脂をカラムに装填した。樹脂を2b.v.（1800ml）のアセトン、2b.v.（1800ml）のアセトニトリル（ACN）及び2b.v.（1800ml）の70/30ACN/水で洗浄した。

クロマトグラフィー：

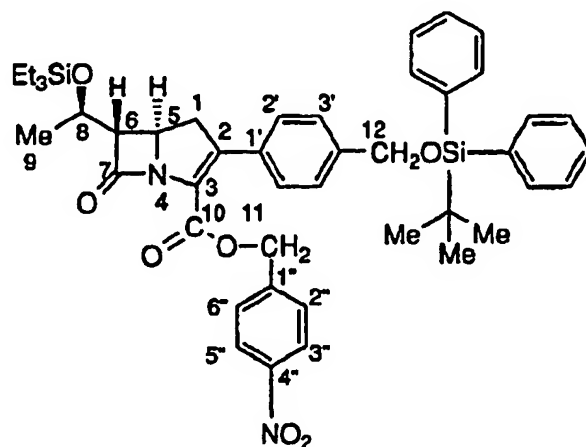
カラム給液（1b.v.，900ml、BBA・2H<sub>2</sub>Oからの収率約85%に相当する約39gの生成物を含むと測定された）を樹脂（周囲温度）に流量3～5b.v./時間で添加した（0.5b.v.フラクション（450ml））。カラムを、まず3b.v.（2700ml）の70/30アセトニトリル/水で、次いで3.5b.v.（3150ml）のアセトニトリル

で溶出した。

適当なフラクション（回収フラクションの純度は最小でも91面積%；総合フラクション純度は95面積%；31.2gの生成物を含むことが確認された）を合わせ、真空蒸発させ、淡黄色油性フォーム（34.55g，BBA・2H<sub>2</sub>Oから72%，95重量%対標品純度、95面積%純度（270nm））を得た。

同様の方法により、更に下記の化合物を製造した。

1. (5R, 6S)-2-(4-tert-ブチルジフェニルシロキシメチルフェニル)-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエト-1-イル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルの製造

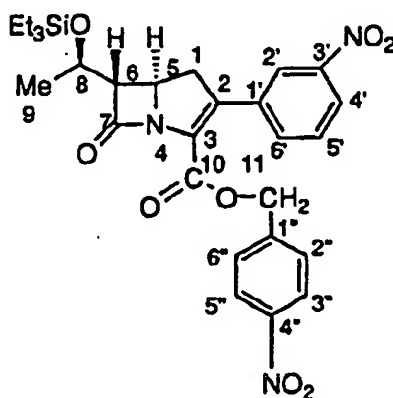


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  8.18 (重複 m, 2H), 7.75 (m, 4H), 7.35-7.58 (m, 12H), 5.43 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (d,  $J=14.0$ , 1H), 4.84 (s, 2H), 4.27-4.47 (重複 m, 2H), 3.40 (dd,  $J=18.1$ , 8.9Hz, 1H), 3.32 (重複 m, 1H), 3.26 (dd,  $J=18.1$ , 10.0Hz, 1H), 1.38 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 3H), 1.17 (s, tBu, 9H), 1.03 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , Me, 9H), 0.07 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.29, 160.46, 147.29, 145.72, 142.62, 142.06, 135.31, 133.02, 131.47, 129.59, 127.88, 127.58, 126.08, 125.29, 123.48, 123.33, 67.02 and 65.82, 65.05 and 64.91, 52.08, 42.27, 26.63, 22.47, 19.10, 6.62, 4.75.

IR (neat) 2973, 2895, 1769, 1720, 1608, 1522, 1347, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

2. (5R, 6S)-2-(3-ニトロフェニル)-6-[(1R)-トリエチルシリル  
オキシエト-1-イル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 p-ニトロベン  
ジルの製造

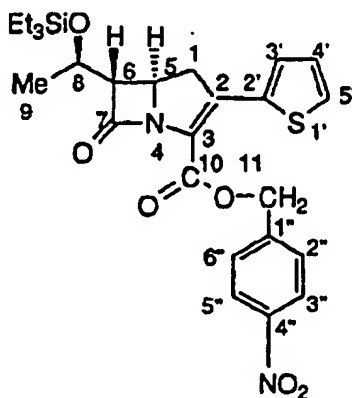


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  8.24 (t,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.12-8.23 (重複 m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.52 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 5.22 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 4.38 (ddd,  $J=10.2, 8.8, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 3.40 (dd,  $J=18.6, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.32 (dd,  $J=5.6, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 3.24 (dd,  $J=18.6, 10.2\text{Hz}$ , 1H), 1.32 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 3H), 0.96 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 9H), 0.62 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.14, 160.18, 147.91, 147.68, 142.38, 142.32, 134.77, 134.14, 129.13, 128.45, 128.29, 123.70, 123.59, 123.18, 67.63, 65.77, 65.70, 52.22, 42.22, 22.64, 6.79, 4.92.

IR (neat) 2980, 2895, 1790, 1727, 1525, 1350, 1275, 1200, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

3. (5R, 6S)-2-(2-チオフエノ)-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエト-1-イル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジル  
の製造

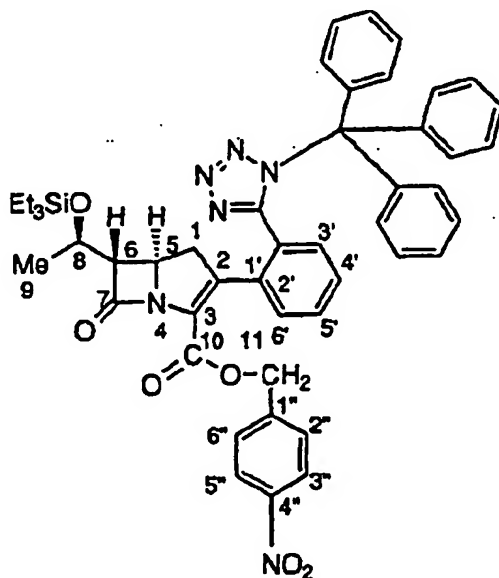


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  8.20 (dd,  $J=8.7, 2.2\text{Hz}$ , 2H), 7.67 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (dd,  $J=3.8, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J=5.1, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (dd,  $J=5.1, 3.8\text{Hz}$ , 1H), 5.50 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.45 (dd,  $J=17.6, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 3.35 (dd,  $J=17.6, 9.3\text{Hz}$ , 1H), 3.18 (dd,  $J=5.9, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 1.29 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 3H), 0.94 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 9H), 0.64-0.55 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.13, 161.09, 147.58, 143.01, 138.56, 134.32, 131.62, 130.33, 128.12, 127.16, 123.68, 123.49, 67.09, 65.89, 65.38, 51.47, 42.04, 22.70, 6.78, 4.91.

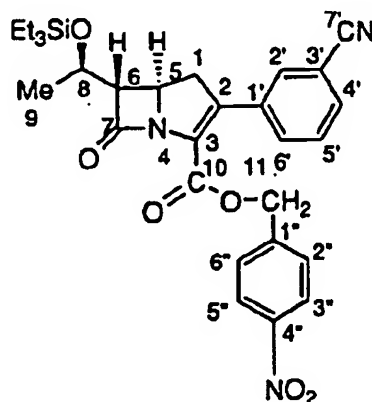
IR (Nujol) 1770, 1705, 1600, 1565, 1515, 1340, 1325, 1280, 1255, 1195 $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4. 下記の化合物の製造



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  8.12 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 9H), 7.18 (m, 1H), 7.13-7.04 (m, 8H), 5.01 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 1H), 4.86 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 1H), 4.14 (q,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (広幅 1H), 2.99 (広幅, 2H), 2.89 (dd,  $J=18.4, 9.9\text{Hz}$ , 1H), 1.16 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H), 0.91 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 9H), 0.60-0.50 (m, 6H).

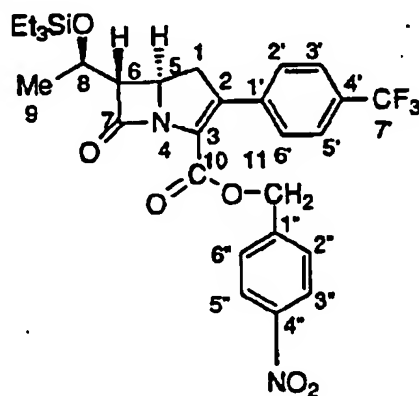
#### 5. (5R, 6S)-2-(3-シアノフェニル)-6-[(1R)-トリエチルシリル オキシエト-1-イル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 p-ニトロベン ジルの製造



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  8.16 (m, 2H), 7.65-7.40 (m, 6H), 5.36 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 1H), 5.19 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.43-3.26 (m, 2H), 3.18 (dd,  $J=18.3, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 1.29 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 0.95 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 9H), 0.65-0.56 (m, 6H).

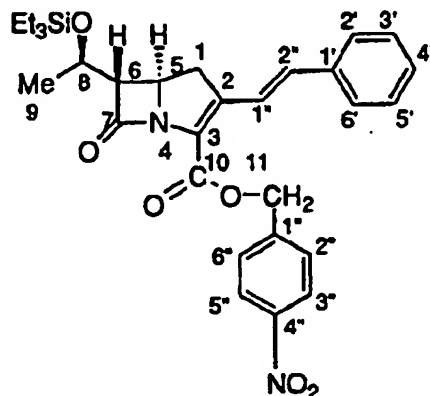
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9Hz)  $\delta$  176.20, 160.18, 147.64, 142.61, 142.41, 134.53, 132.43, 132.15, 131.70, 129.02, 128.25, 128.16, 123.68, 118.27, 112.45, 67.54, 65.76, 65.61, 52.20, 42.19, 22.61, 6.79, 4.91.

6. (5R, 6S)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-6-[(1R)-トリ  
エチルシリルオキシエト-1-イル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸 p  
-ニトロベンジルの製造



$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  8.13 (m, 2H), 7.60-7.43 (m, 6H), 5.35 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (d,  $J=13.8\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.22 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 2H), 3.20 (dd,  $J=18.4, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 1.30 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 0.96 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 9H), 0.68-0.55 (m, 6H).

7. (5R, 6S)-2-スチリル-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエト-1-イル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルの製造

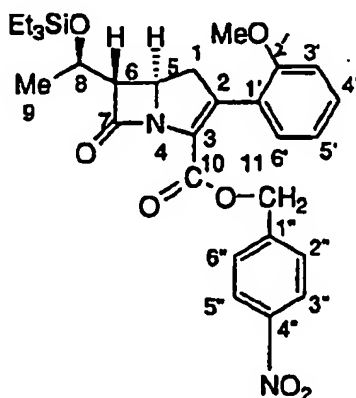


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.24 (m, 2H), 7.92 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6.72 (d,  $J=16.3\text{Hz}$ , 1H), 5.51 (d,  $J=13.9\text{Hz}$ , 1H), 5.31 (d,  $J=13.9\text{Hz}$ , 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.25 (dd,  $J=17.6, 10.4\text{Hz}$ , 1H), 3.20 (dd,  $J=6.2, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 3.13 (dd,  $J=17.6, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 1.32 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 0.98 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 9H), 0.67-0.61 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100Mz)  $\delta$  175.93, 160.94, 147.62, 144.85, 143.07, 136.78, 136.27, 129.00, 128.80, 128.09, 127.23, 126.73, 123.74, 121.34, 67.12, 66.09, 65.23, 52.60, 36.75, 22.68, 6.80, 4.95.

IR (Nujol) 1755, 1710, 1610, 1575, 1565, 1520, 1345, 1290, 1280, 1270, 1230, 1200, 1155, 1110, 1070, 1015 $\text{cm}^{-1}$ .

8. (5R, 6S)-2-(2'-メトキシフェニル)-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエト-1-イル]カルバペン-2-エム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルの製造



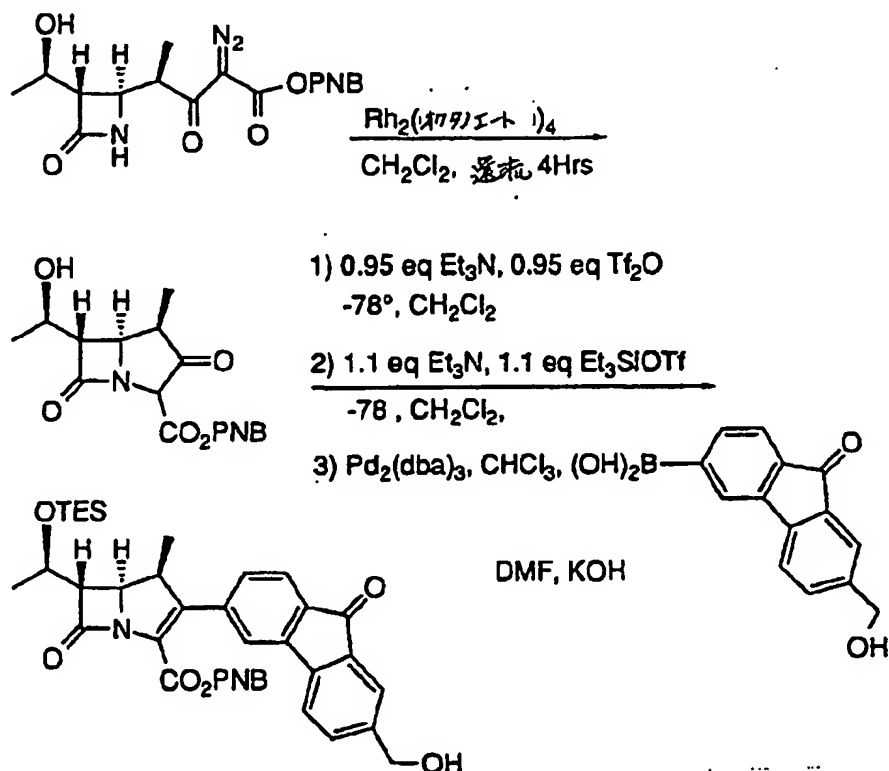
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 250MHz)  $\delta$  8.08 (m, 2H), 7.34–7.23 (m, 3H), 7.13 (dd,  $J=7.5, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.94–6.83 (m, 2H), 5.27 (d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 1H), 4.35–4.19 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J=18.3, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.24 (dd,  $J=6.5, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 3.09 (dd,  $J=18.3, 10.0\text{Hz}$ , 1H), 1.30 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 3H), 0.95 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 9H), 0.68–0.52 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 62.9MHz)  $\delta$  176.70, 160.49, 156.26, 147.41, 143.42, 142.88, 129.98, 129.46, 128.16, 127.81, 123.51, 122.95, 120.34, 110.83, 67.24, 66.34, 65.04, 55.37, 53.19, 41.80, 22.72, 6.81, 4.95.

IR 2970, 2890, 1770, 1720, 1610, 1600, 1520, 1480, 1460, 1440, 1380, 1350, 1270, 1195  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 7

(1S, 5R, 6S)–1–メチル–2–(7–ヒドロキシメチル–9–フルオレン–3–イル)–6–[(1R)–トリエチルシリルオキシエト–1–イル]カルバペン–2–エム–3–カルボン酸 p–ニトロベンジルの製造



(1R, 5R, 6S)-1-メチル-2-オキソ-6-[(1R)-ヒドロキシエチル]  
カルバペナム-3-カルボン酸p-ニトロベンジル

(3S, 4R)-3-[(1R)-ヒドロキシエチル]-4-[(1R)-メチル-3-  
 ジアゾ-3-p-ニトロベンジルオキシカルボニル-2-オキソプロピル]ア  
 ゼチジン-2-オン (390 mg, 1 mmol) を無水塩化メチレン (8 ml) 中に溶解  
 し、オクタン酸ロジウム (3 mg) を用いて処理した。反応混合物を窒素下に4時  
 間還流し、冷まし、減圧下に蒸発させ、所望の環化生成物を得、これを更に精製  
 せずに次の反応に使用した。

(1S, 5R, 6S)-1-メチル-2-(7-ヒドロキシメチル-9-フルオレノ  
ン-3-イル)-6-[(1R)-トリエチルシリルオキシエチル]カルバペン-2  
-エム-3-カルボン酸p-ニトロベンジル

上記反応から得た生成物を塩化メチレン (4 ml) 中に溶解し、窒素下で-78  
 °Cに冷却した。トリエチルアミン (133  $\mu\text{l}$ , 0.95 当量) を滴下して加え、  
 反応混合物を15分間攪拌してから、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (15



9  $\mu$ l, 0.95 当量) を滴下して加え、反応混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で25分間攪拌した。これにトリエチルアミン(153  $\mu$ l, 1.1 当量) を滴下して加え、15分後に更にトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネート

(193  $\mu$ l, 1.1 当量) を滴下して加えた。反応混合物を更に1.25時間攪拌し、この時点でTLCにより、完全に反応してトリエチルシリル誘導体となったことを確認した。ヒドロキシメチルフルオレノン-ボロン酸(254 mg, 1.0 当量) をDMF (2.2 ml) 中に溶解し、これを反応混合液に滴下して加えた後、 $\text{Pd}_2$ (ジベンジリデンアセトン) $_3\text{CHCl}_3$  (21 mg) 及び水酸化カリウム溶液(0.52 ml, 5.67 N) を滴下して添加した。反応混合物を $-78^{\circ}\text{C}$ で10分間攪拌した後に15分間で室温まで暖め、 $30^{\circ}\text{C}$ で更に3.5時間攪拌した。TLCによりエノールトリフラートの反応完了を確認した。

反応混合物を20% EtOAc/Et $_2$ O (50 ml) で希釈し、水(25 ml) で4回洗浄してからブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させて残留物(502 mg) を得た。シリカゲルプレート上のクロマトグラフィ(35% EtOAc/ヘキサン溶出液) により生成物(331 mg) を得た。

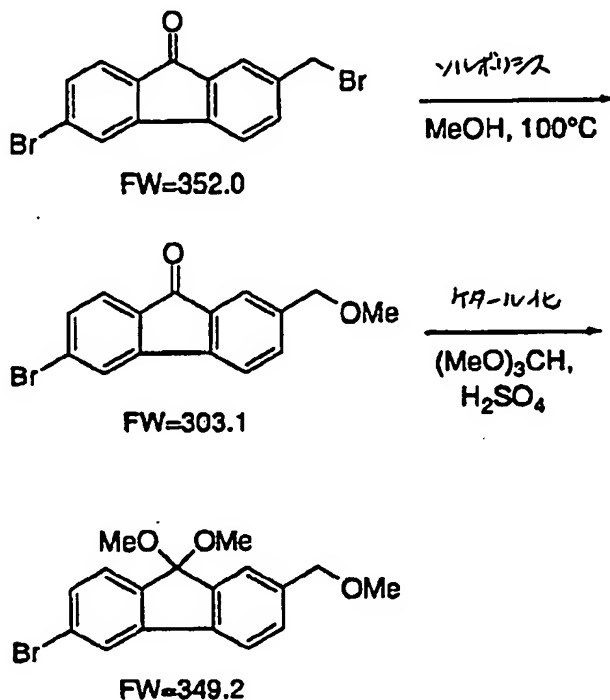
NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.62 (q,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$ ); 0.97 (t,  $J=7$ ,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-Si}$ ); 1.12 (d,  $J=7.5$ , 1-b- $\text{CH}_3$ ); 1.33 (d,  $J=7.5$ ,  $\text{CH}_3\text{-CHOH}$ ); 3.38 (d,  $dJ=3$ ,  $J=7$ , C-6H); 3.45 (m, C-1H); 4.31 (m,  $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ); 4.2 (d,  $dJ=3$ ,  $J=10.5$  C-5H); 4.7 (s,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5.18 (ABq,  $\text{ArCH}_2$ ); 7.12-8.05 (m, ArH).

### 実施例 8

#### 1. ソルボリシス/ケタール化保護ステップ及び金属化/ボリル化による2-メトキシメチルフルオレン-9-オン-6-イルボロン酸の製造

##### A. ソルボリシス/ケタール化反応

#### 6-プロモ-2-メトキシメチル-9-フルオレノンジメチルケタールの製造



#### パート a - (ベンジル臭化物からメチルエーテルへの変換)

攪拌装置を備えた乾燥したガラスライニング加圧可能 (100 psi まで) 容器に、窒素下で無水メチルアルコール

ル (200 ml, 1 g 当たり 10 ml) を仕込んだ。6-ブロモ-2-ブロモメチル-9-フルオレノン (20 g, 0.057 mol) を仕込み、得られたスラリーを密閉容器内で 100°C で 24 時間加熱した。混合物を室温に冷却した。冷却時にメチルエーテルが結晶化した。

#### (カルボニルのケタール化)

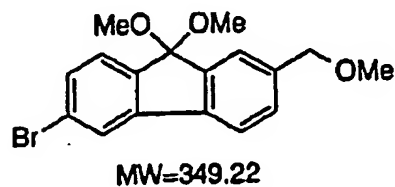
パート 4 a で得た反応混合物を 0~5°C に冷却し、濃硫酸 (4.6 ml, 飛散を避けるため滴下して加えた; 発熱性) 及びトリメチルオルトホルメート (9.3.5 ml, 0.855 mol; 僅かに吸熱性) を順次添加した。反応フラスコに蒸留ヘッドを取り付け、反応混合物を加熱し、内部温度が 60°C (塔頂温度: 55°C) に達するまで留出物を回収した (~60 ml)。次いで反応混合物を 60°C で 1.5 時間還流加熱した。無色~淡黄色の溶液を 10°C に冷却した。トリエチルアミン (47.7 ml, 34.6 g, 0.34 mol; 硫酸 1 モル当たり 4 mol;  $K_F \leq 100$

$\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を攪拌混合物に添加した。溶液を真空蒸留 (内部温度  $\leq 30^\circ\text{C}$ ) によって最小容積 ( $\sim 57\text{ml}$ ) にした。混合物をトルエン ( $400\text{ml}$ ) 及び水酸化ナトリウム水溶液 ( $400\text{ml}$ ,  $1.0\text{N}$ ) で希釈し、攪拌した。(いずれも不透明の) 層を分離し、

水性層をトルエン ( $200\text{ml}$ ) で抽出した。合わせた有機層を脱イオン水 ( $200\text{ml}$ ) で2回洗浄した。有機層を次なる反応容器 (低温 (cryogenic) 反応に適したもの) 内に濾過し (この時点では透明な溶液)、トルエンを真空蒸留する (内部温度  $\leq 53^\circ\text{C}$ ) することにより  $\text{KF} \leq 100\mu\text{g}/\text{ml}$  まで共沸脱水した。溶液の容積を最小 ( $57\text{ml}$ ) にしてから次の反応に使用した。

#### B. 金属化／ホウ素化

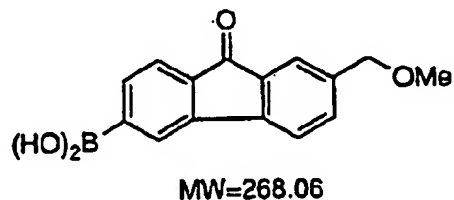
##### 2-メトキシメチルフルオレン-9-オン-6-イルボロン酸の製造



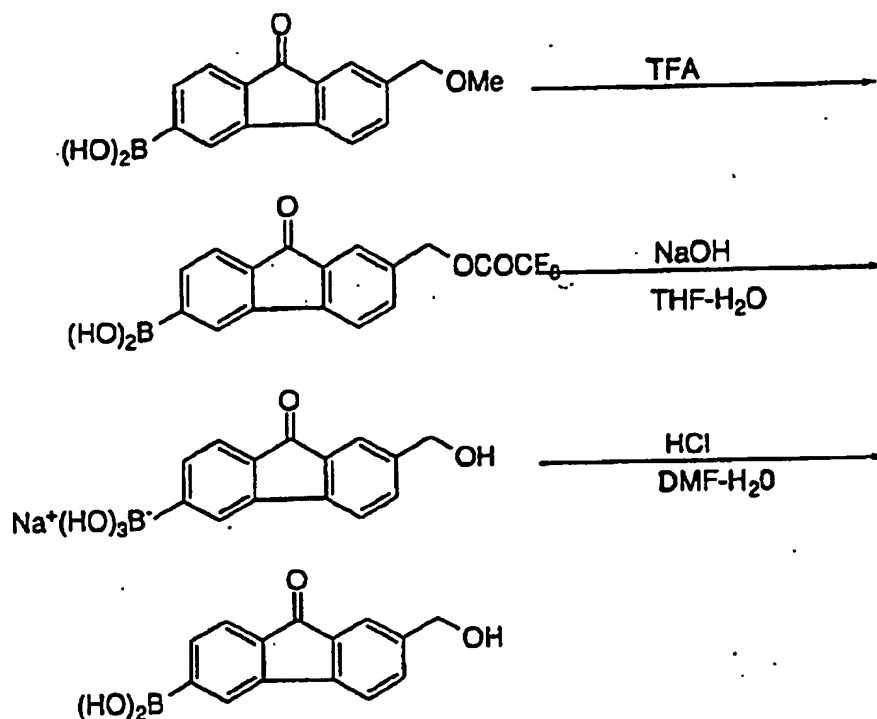
1)  $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$   
(MW=188.08  $d=0.815$ )

2) へキサン中  
n-ブチyllリチウム (1.6M)

3)  $\text{HCl}$  (2M)



##### 2-ヒドロキシメチルフルオレン-9-オン-6-イルボロン酸の製造



500ml添加ロート、熱電対プローブ及び窒素送込管を備えた乾燥した3L3首丸底フラスコに、トルエン中にケタールを含む溶液(420ml, 1.07M)及びテトラヒドロフラン(1.7L,  $\text{KF} < 44 \mu\text{g/ml}$ )を室温で仕込んだ。反応フラスコ内の空気を3回真空パージすることにより窒素で置き換えた。試料をとって $\text{KF} < 100 \mu\text{g/ml}$ を確認した。この溶液にホウ酸トリイソプロピル(150ml, 651mmol)を室温で添加した。混合物を $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、*n*-ブチルリチウム溶液(ヘキサン中1.6M,

395ml, 628mmol)を、温度を $-80 \sim -75^\circ\text{C}$ に維持しながら3時間かけてゆっくり添加した。30分後、反応混合物の一部をとり、HPLC分析のために酢酸中に入れて反応を停止した。2.0面積%程度のプロモ化合物が残っていた。反応混合物に更に*n*-ブチルリチウム溶液(1.6M, 19ml, 30.4mmol)を $-80 \sim -75^\circ\text{C}$ で10分間かけて添加した。20分間熟成させた後、反応物の一部をHPLCによって分析した。0.1面積%程度のプロモ化合物が残っていた。反応混合物を1時間かけて $20^\circ\text{C}$ まで暖め、この溶液に10分間かけて

硫酸水溶液 (2 M, 920 ml, 1.84 mol) を添加すると、反応温度は28℃に上昇した。混合物を30分間激しく攪拌してから、有機層 (2.62 L) を分離した。水性層 (1.2 L) を酢酸エチル (0.5 L 及び 0.2 L) で抽出した。合わせた有機抽出物を165ミリバール下で300 ml に濃縮し (38℃浴)、生成物を結晶させた。この混合物に脱イオン水 (450 ml) を添加し、得られた3相混合物を室温で一晩攪拌した。沈殿物を600 ml 焼結ガラスフィルター上に回収し、トルエン (100 ml) 及び脱イオン水 (3×150 ml) で洗浄し、実験室吸気 (窒素スリーブ) 下80℃で一

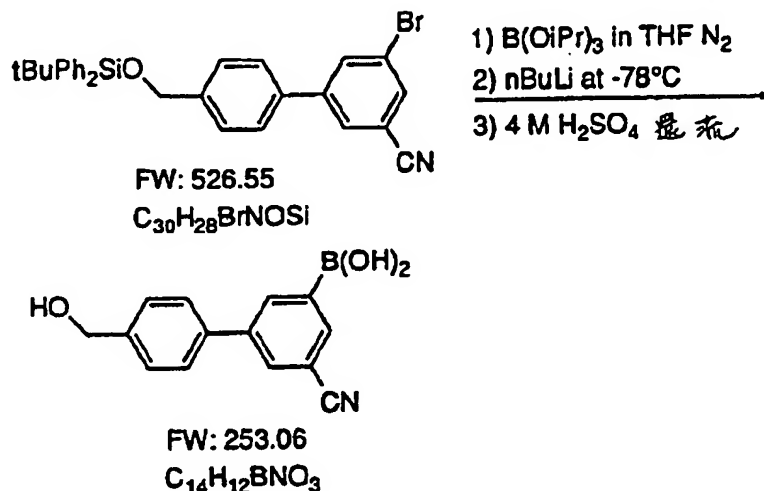
晩乾燥した (濾過ケーキ; 内径 9.8 cm×2.5 cm)。一水和物として2-メトキシメチルフルオレン-9-オン-6-ホウ酸 (125.8 g, 91.1 重量% 純度) を補正収率 95.2% で得た。

還流冷却器、攪拌装置及び窒素送込管を備えた乾燥した500 ml 3首丸底フラスコに、2-メトキシメチルフルオレン-9-オン-6-イルボロン酸 (30.8 g) 及びトリフルオロ酢酸 (300 ml) を室温で仕込んだ。溶液を44時間還流熟成してから、反応混合物を25℃に冷却した。温度を22~30℃に維持しながら、反応混合物に水 (1200 ml) を添加した。スラリーを4~6℃に冷却し、30分間熟成させた。沈殿物を濾別し、200 ml の水で洗浄した。湿潤ケーキをTHF水溶液中に溶解し、溶液を50%水酸化ナトリウム溶液を用いて20~25℃でpH 12.5に調整した。溶液を5℃で一晩熟成させ、濾過して沈殿物を回収し、テトラヒドロフラン (300 ml) で洗浄した。固体をN,N-ジメチルホルムアミド (DMF, 500 ml) 及び水 (100 ml) 中に懸濁させ、塩酸 (2 M, 100 ml) を用いてpH 4.5に調整した。溶液を100℃に加熱し、脱イオン水 (300 ml) を添加した。混合物を23~25

℃に冷却し、スラリーのpHを2 M塩酸を用いて4.0~4.5に調整した。スラリーを5℃に冷却し、一晩熟成させた。結晶を濾別し、冷たい水中50%DMF水溶液 (50 ml) 及び水 (200 ml) で洗浄し、真空乾燥 (窒素スリーブ) した。固体生成物 (23.9 g, 97.7 面積% 純度, 補正収率 90.0%) を単離し

た。

## 2. 5-シアノ-4'-ヒドロキシメチルビフェニル-3-ボロン酸の製造



1-ブromo-4-*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ-メチルベンゼン (1.224 kg, 2.32 mol) に乾燥 ( $\text{KF} < 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) THF (10.5 L) 及び  $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$  (794 ml, 3.44 mol, 1.48 当量) を窒素下に室温

で添加した。反応フラスコ内の空気を3回真空パージすることにより完全に窒素で置き換えた。試料をとって  $\text{KF} < 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  を確認した。この溶液を  $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、ヘキサン中 1.6 M *n*-ブチルリチウム溶液 (2.08 L, 3.32 mol, 1.43 当量) を  $-78 \sim -75^\circ\text{C}$  で2時間かけて添加した。混合物を  $17^\circ\text{C}$  まで暖め、それに 4 M 硫酸 (4.64 L) を  $5^\circ\text{C}$  で添加した。反応は若干発熱性であり、温度は  $10^\circ\text{C}$  まで上昇した。反応混合物を 48 時間還流した。

室温まで冷却した後、5 M 水酸化カリウム溶液 (7.7 L) を混合物に  $20^\circ\text{C}$  未満で滴下して加えた ( $\text{pH}$  は約 10.8 であった)。中和の際に無機塩 (硫酸カリウム) が沈殿した。この混合物に 1 M 水酸化カリウム水溶液 (2.23 L) を  $20^\circ\text{C}$  未満で添加した ( $\text{pH}$  は約 12.5 であった)。この混合物に *t*-ブチルメチルエーテル (5 L) を添加し、室温で 30 分間攪拌した。水性層を分離し、水溶液に THF (2.5 L) を添加した。水溶液の  $\text{pH}$  を  $20^\circ\text{C}$  未満で濃塩酸 (約 374 ml) を用いて  $\text{pH}$  2.7 に調整した。酢酸エチル (5 L) と一緒に攪拌して混合物を抽出し、硫酸マグネシウム (約 200 g) で脱水し、真空濃

縮した。残留固体をDMF (2.3 L) 中に100℃で溶解し、100℃の脱イオン水 (6.9 L) を加えた。混合物を室温まで静かに冷却し、周囲温度で一晩熟成させた。濾過して結晶を回収し、冷たい30%DMF溶液 (2 L) 及び脱イオン水 (2 L) で洗浄し、室温で一晩乾燥し、524 gの所望のポロン酸を得た。

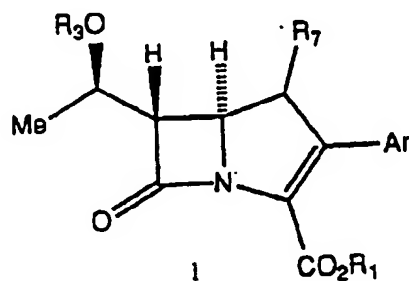
【手続補正書】特許法第184条の7第1項

【提出日】1994年4月29日

【補正内容】

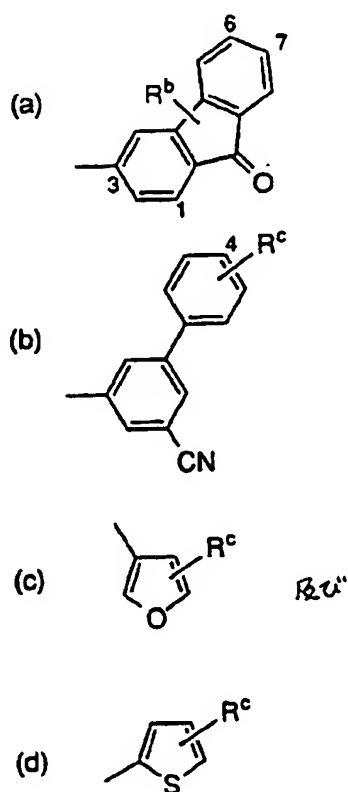
請求の範囲

1. 式1:



【式中、

Arは



{ここでR<sup>b</sup>は、



- (a)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (b)  $C_{1-3}$ アルコキシ、
- (c) 置換 $C_{1-3}$ アルキル（置換基はヒドロキシである）、又は
- (d) ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される）

であり；

$R^2$ は、

- (a)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (b) ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される）

である} からなる群の中から選択され；

$R_1$ は、

- (a) ベンジル、
- (b) p-メトキシベンジル、
- (c) p-ニトロベンジル、
- (d) o-ニトロベンジル、
- (e) ベンズヒドリル、
- (f) アリル、
- (g) 2-トリメチルシリルエチル又は
- (h) 2, 2, 2-トリクロロエチル

からなる群の中から選択される保護基であり；

$R_3$ は

- (a) 水素、
- (b) トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるヒドロキシ保護基、
- (c)  $-C(O)OR'_3$ （式中、 $R'_3$ は

- (a) ベンジル、
- (b) p-メトキシベンジル、
- (c) p-ニトロベンジル、
- (d) o-ニトロベンジル、
- (e) ベンズヒドリル、
- (f) アリル、
- (g) 2-トリメチルシリルエチルもしくは
- (h) 2, 2, 2-トリクロロエチルである)、

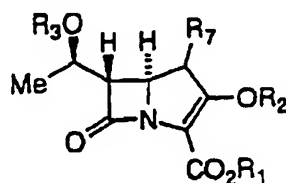
(d)  $\text{CH}_2\text{OR}'_3$ 、又は

(e)  $\text{R}'_3$

であり；

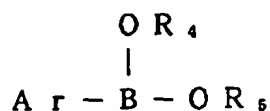
$\text{R}_7$ は水素又はメチルである] で表される2-アリアルカルバペネム化合物の製造方法であって、

カップリング溶媒中の式B：



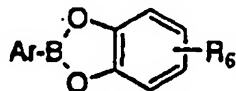
B

(式中、 $-\text{OR}_2$ は、(a) トリフレート、(b) フルオロスルホネート、(c) メシレート、(d) トシレート及び(e) アリアル基がモノ又はジ置換フェニルで、置換基が水素又はハロであるジアリアルホスフェートの中から選択される離脱基を示す) の化合物及びカップリング塩基を、式：



[式中、 $\text{R}_4$ 及び $\text{R}_5$ はそれぞれ個々に水素もしくは $\text{C}_{1-6}$ アルキルであるか、又

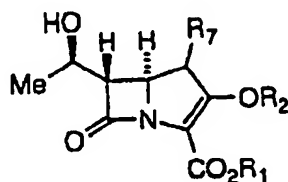
は $R_4$ 及び $R_5$ は一緒になって $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は結合して、



(式中、 $R_6$ は $C_{1-3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルコキシ又は水素である)を生成する]の化合物及び遷移金属触媒と接触させて、式1の化合物を生成することからなる方法。

2. パラジウム触媒が $Pd(dba)_2$ である請求項1に記載の方法。

3. 非反応性溶媒中の式A:



A

(式中、 $-OR_2$ は、

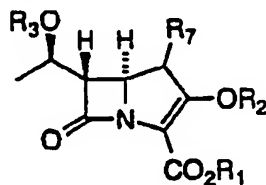
(a) トリフレート、

(b) フルオロスルホネート、

(c) メシレート、

(d) トシレート及び

(e) アリール基がモノ又はジ置換フェニルで、置換基がそれぞれ独立して水素又はクロロを含むハロであるジアリールホスフェートの中から選択される離脱基である)の化合物を、窒素含有塩基の存在下でヒドロキシル基の保護に適した除去可能な保護剤と接触させて、式B:



B

の化合物を生成することを更に包含し、前記保護剤が、保護基 $R_3$ と良好な離脱

基Xとからなる $R_3X$ である請求項1に記載の方法。

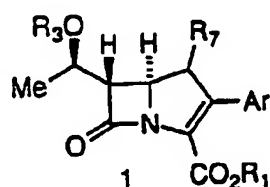
4. ハロカーボン溶媒がジクロロメタンである請求項3に

記載の方法。

5. 保護剤がトリエチルシリルトリフルオロメタンスルホネートである請求項4

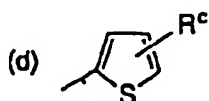
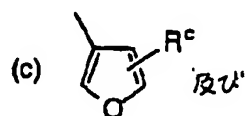
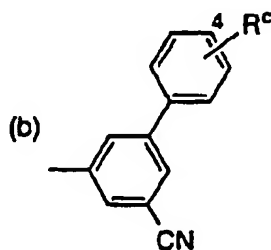
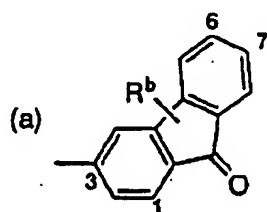
に記載の方法。

6. 式1：



[式中、

Arは



{ここでRbは、

- (a)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (b)  $C_{1-3}$ アルコキシ、
- (c) 置換 $C_{1-3}$ アルキル（置換基はヒドロキシである）、

又は

(d) ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される）

であり；

$R^2$ は、

- (a)  $C_{1-3}$ アルキル、
- (b) ヒドロキシ $C_{1-3}$ アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ $C_{1-4}$ アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される）

である} からなる群の中から選択され；

$R_1$ は、

- (a) ベンジル、
- (b) p-メトキシベンジル、
- (c) p-ニトロベンジル、
- (d) o-ニトロベンジル、
- (e) ベンズヒドリル、

(f) アリル、

(g) 2-トリメチルシリルエチル又は

(h) 2, 2, 2-トリクロロエチル

からなる群の中から選択される保護基であり；

$R_3$ は

- (a) 水素、
- (b) トリ $C_{1-4}$ アルキルシリル、フェニルジ $C_{1-4}$ アルキル及びジフェニルモノ

C<sub>1-4</sub>アルキルシリルの中から選択されるヒドロキシ保護基、

(c)  $-C(O)OR'_3$  (式中、 $R'_3$ は

(a) ベンジル、

(b) p-メトキシベンジル、

(c) p-ニトロベンジル、

(d) o-ニトロベンジル、

(e) ベンズヒドリル、

(f) アリル、

(g) 2-トリメチルシリルエチルもしくは

(h) 2, 2, 2-トリクロロエチルである)、

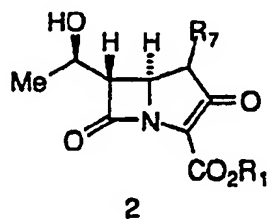
(d)  $CH_2OR'_3$ 、又は

(e)  $R'_3$

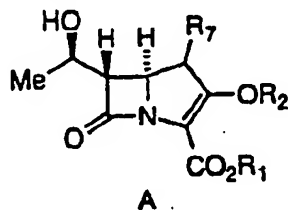
であり；

$R_7$ は水素又はメチルである] で表される2-アリールカルバペネム化合物の製造方法であって、

(A) 非反応性溶媒中の式2：



の化合物を、塩基の存在下で活性化剤と接触させて、式A：



[式中、 $-OR_2$ は、

(a) トリフレート、

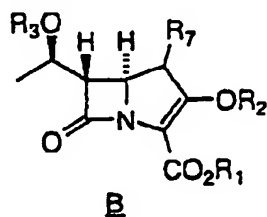
(b) フルオロスルホネート

(c) メシレート、

(d) トシレート、

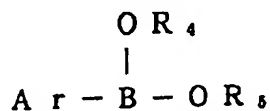
(e) ジアリールホスフェート (ここでアリール基はモノ又はジ置換フェニルであり、置換基はそれぞれ独立して水素又はクロロを含むハロである) からなる群の中から選択される離脱基である] の化合物を生成し、

(B) 先に定義したような非反応性溶媒中の式Aの化合物を、窒素含有塩基の存在下で、式Aのヒドロキシルの保護に適した、除去可能な保護基  $R_3$  と良好な離脱基Xとからなる保護剤  $R_3X$  と接触させて、式B:



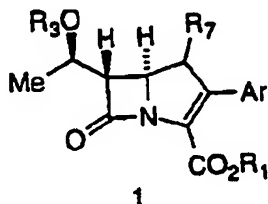
の化合物を生成し、

(C) カップリング溶媒中の式Bの化合物及びカップリング塩基を、式:



の化合物及びパラジウム触媒と接触させて、式1の化合物を生成する方法。

7. 式1:



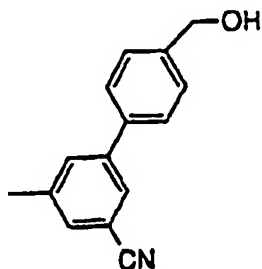
(式中、

$R_1$  は *p*-ニトロベンジルであり、

$R_3$  はトリエチルシリルであり、

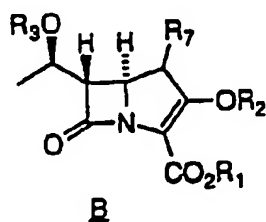
$R_7$ は水素であり、

Arは



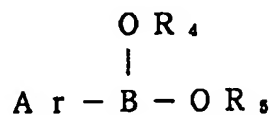
である) の2-アリアルカルバペネム化合物の製造方法であって、

カップリング溶媒中の式B:

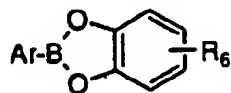


(式中、 $-OR_2$ はトリフレートである) の化合物及びカップリング塩基を、式

:



[式中、 $R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ個々に水素もしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は一緒になって $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は結合して、

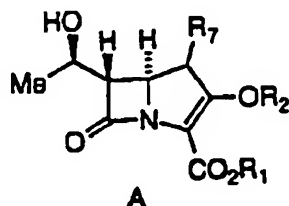


(式中、 $R_6$ は $C_{1-3}$ アルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1-3}$ アルコキシ又は水素である) を生成する] の化合物及び遷移金属触媒と接触させて、式1の化合物を生成することからなる方法。

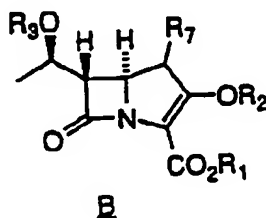


8. パラジウム触媒が  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  である請求項7に記載の方法。

9. 非反応性溶媒中の式A：



の化合物を、窒素含有塩基の存在下でヒドロキシル基の保護に適した保護剤と接触させて、式B：



の化合物を生成することを更に含み、前記保護剤が、保護基  $\text{R}_3$  と良好な離脱基  $\text{X}$  とからなる  $\text{R}_3\text{X}$  である請求項7に記載の方法。

10. ハロカーボン溶媒がジクロロメタンである請求項9に記載の方法。

11. 保護剤がトリエチルシリルトリフルオロメタンスル

ホネートである請求項10に記載の方法。

12. 式1 (式中、

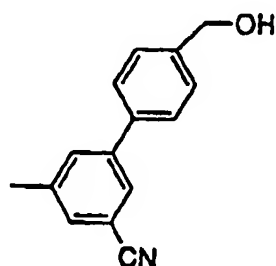
$\text{R}_1$  は  $p$ -ニトロベンジルであり、

$-\text{OR}_2$  はトリフレートであり、

$\text{R}_3$  はトリエチルシリルであり、

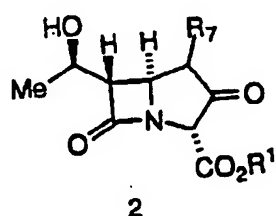
$\text{R}_7$  は水素であり、

$\text{Ar}$  は

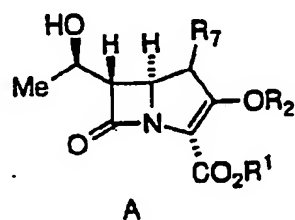


である) の 2-アリールカルバベネム化合物の製造方法であって、

(A) 非反応性溶媒中の式 2 :

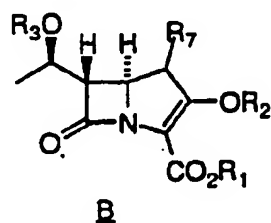


の化合物を、塩基の存在下で活性化剤と接触させて、式 A :



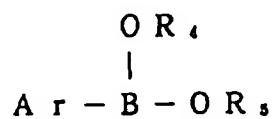
の化合物を生成し、

(B) 先に定義したような非反応性溶媒中の式 A の化合物を、窒素含有塩基の存在下で式 2 のヒドロキシルの保護に適した除去可能な保護剤  $R_3X$  ( $R_3$  はヒドロキシル保護基であり、 $X$  は良好な離脱基である) と接触させて、式 B :

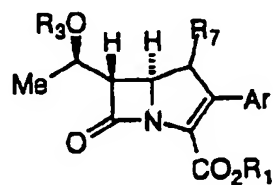


の化合物を生成し、

(C) カップリング溶媒中の式 B の化合物及びカップリング塩基を、式 :

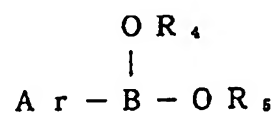


の化合物及びパラジウム触媒と接触させて、式1：



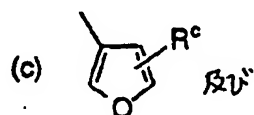
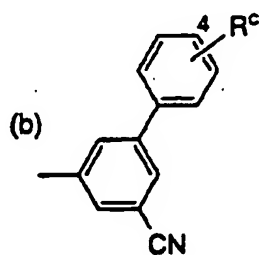
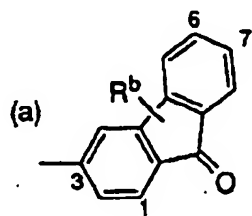
の化合物を生成する方法。

13. 式：



[式中、

Arは



{ここでR<sup>b</sup>は、

(a) C<sub>1-3</sub>アルキル、

(b) C<sub>1-3</sub>アルコキシ、

(c) 置換C<sub>1-3</sub>アルキル（置換基はヒドロキシである）、

又は

(d) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの中から選択されるシリル保護基で保護される）

であり；

R<sup>c</sup>は、

(a) C<sub>1-3</sub>アルキル、

(b) ヒドロキシC<sub>1-3</sub>アルキル（ヒドロキシは場合によって、トリC<sub>1-4</sub>アルキルシリル、フェニルジC<sub>1-4</sub>アルキル及びジフェニルモノC<sub>1-4</sub>アルキルシリルの

中から選択されるシリル保護基で保護される)

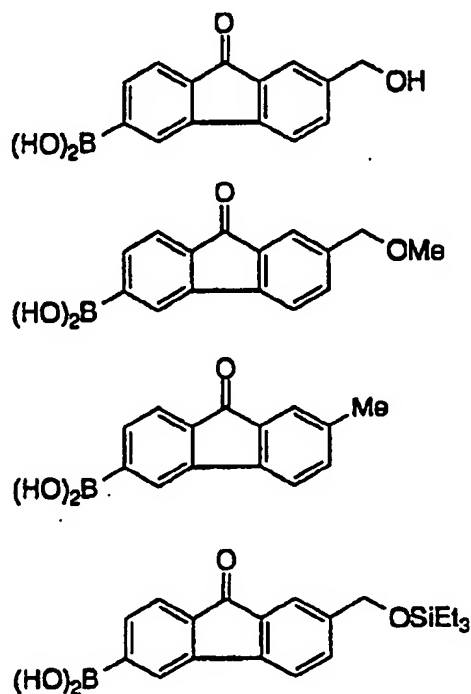
である) からなる群の中から選択され;

$R_4$ 及び $R_5$ はそれぞれ個々に水素もしくは $C_{1-6}$ アルキルであるか、又は $R_4$ 及び $R_5$ は一緒になって $C_{1-6}$ アルキルを示す] で表される化合物。

14.  $R^b$ 及び $R^c$ がそれぞれ $-CH_2OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 又はトリエチルシリルであり、 $R^b$ がフルオレノンの6位又は7位にあり、 $R^c$ がフェニルの4位にある請求項

13に記載の化合物。

15.



からなる群の中から選択される請求項14に記載の化合物。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US93/10539

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(5) : C07D 487/00; C07F7/02

US CL : 540/302; 562/7; 556/402

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 540/302; 562/7; 556/402

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 5,153,186 (DiNinno et al.) 06 October 1992; See columns 42-43.	1-5, 8-12
Y	US, A, 5,143,914 (DiNinno et al.) 01 September 1992, see columns 9-10.	6-7
X	US, A, 3,090,801 (Washburn et al.) 21 May 1985, see column 6.	14, 16
X	Chemical Abstracts, Volume 106, no. 13; Brown et al., "Preparation and characterization of organyl-1-alkyl boronic esters" see entire document; Organometallics, 6(3), 1987, pp. 629-31.	14, 15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance

\*E\* earlier document published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 NOVEMBER 1993

Date of mailing of the international search report

MAR 22 1994

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

REBECCA COOK ACH

Telephone No. (703) 305-4724

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US93/10539

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Telephone Practice

Group I, claims 1-13, a process for preparing carbapenem compound.

Group II, claims 14-16, a boronic acid compound.

Groups I and II do not relate to one invention or group of inventions so linked by a special technical feature, e.g. common structure, within the meaning of 37 CFR 1.475 and PCT Rules 13.1 and 13.2.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6	識別記号	庁内整理番号	FI	
// C 0 7 B 61/00	3 0 0		C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, M G, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ

(72) 発明者 ドーリング, ウルフ・エイチ  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
07090、ウエストフィールド、フォース・  
アベニュー・641

(72) 発明者 リ, ユラン  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
08820、エディソン、デルウツド・ロー  
ド・69

(72) 発明者 リーガー, デール・エル  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
07090、ウエストフィールド、フォレス  
ト・アベニュー・800、アパートメント・  
11・エイチ

(72) 発明者 安田 修祥  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
07092、マウンテンサイド、オーク・トウ  
リー・ロード・225

(72) 発明者 ザビア, リンドン・シー  
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・  
08837、エディソン、グリーンフィール  
ド・ガーデンズ・234・ピー